

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA E INMUNOLÓGICA EN NIÑOS CON
DIAGNÓSTICO DE VIH Y SU CORRELACIÓN CON LA TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL EMPLEADA EN UNA IPS DE LA CIUDAD DE
MONTERÍA-CÓRDOBA**

ANGIE LUZ MACHADO VILLAR

**Trabajo de grado presentado para optar al título de
Bacterióloga (o)**

VIRGINIA CONSUELO RODRÍGUEZ RODRÍGUEZ

Director(a)

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

MONTERÍA

2016

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
1. MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE	4
1.1. VIRUS DEL VIH	4
1.1.1 Estructura del VIH	5
1.1.2 Replicación del VIH	6
1.1.3 Formas de transmisión del VIH	10
1.2 INMUNOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH	10
1.2.1 Respuesta inmunitaria innata frente al VIH	11
1.2.2 Respuesta inmunitaria adaptativa frente al VIH	11
1.2.3 Estrategias víricas frente a la respuesta inmune empleadas por el VIH	12
1.2.4 Depleción de linfocitos T CD4+ por el VIH	13
1.3 INFECCIÓN POR EL VIH	14
1.3.1 Fases de la infección por el VIH	14
1.3.2 Clasificación clínica para el diagnóstico del SIDA propuesta por el CDC	16
1.3.3 Clasificación inmunológica propuesta por el CDC para la infección establecida por el VIH	19
1.3.4 Estado inmunitario en niños	20
1.4 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH	21

1.5 SEGUIMIENTO POR EL LABORATORIO CLÍNICO AL PACIENTE CON VIH	22
1.5.1 Técnica e interpretación del conteo de linfocitos T CD4 ⁺	24
1.5.2 Técnica e interpretación de la carga viral	25
1.6 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	26
1.6.1 Mecanismo de acción de los antirretrovirales	26
1.6.2 Criterios para el inicio de la terapia antirretroviral en la población infantil	27
1.6.3 Esquemas de tratamiento para iniciar la terapia antirretroviral en la población infantil	28
2. OBJETIVOS	29
2.1 OBJETIVO GENERAL	29
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
3. MATERIALES Y MÉTODOS	30
3.1 ZONA DE ESTUDIO	30
3.2 TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO	30
3.3 ESTRATEGIA METODOLÓGICA	30
3.3.1 Población y muestra	30
3.3.2 Consideraciones éticas	30
3.3.3 Confidencialidad	31
3.3.4 Métodos	31
3.3.4.1 Caracterización sociodemográfica de la población de estudio	31
3.3.4.2 Clasificación clínica de la población en estudio	31

3.3.4.3 Clasificación inmunológica de la población en estudio	31
3.3.4.4 Determinación de la carga viral	32
3.3.4.5 Biometría hemática y perfil lipídico	33
3.3.4.6 Esquemas de tratamiento antirretroviral	33
3.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS	34
4. RESULTADOS	35
4.1 Caracterización sociodemográfica de la población de estudio	35
4.2 Clasificación clínica de la población en estudio	36
4.3 Clasificación inmunológica de la población en estudio	37
4.4 Determinación de los niveles de carga viral de la población en estudio	38
4.5 Biometría Hemática y perfil lipídico	39
4.6 Esquemas de tratamiento antirretroviral	42
5. DISCUSIÓN	46
6. CONCLUSIONES	53
7. RECOMENDACIONES	54
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura del VIH.	6
Figura 2. Replicación del VIH.	9
Figura 3. Evolución típica de paciente VIH positivo sin terapia antirretroviral	16

LISTA DE GRÁFICAS

	Pág.
Gráfica 1. Distribución por edades de la población en estudio	35
Gráfica 2. Distribución por género de la población en estudio	36
Gráfica 3. Distribucion según la categoria clínica de la infección por el VIH en la poblacion de estudio	36
Gráfica 4. Niveles de Colesterol Total en la población de estudio	43
Gráfica 5. Niveles de Triglicéridos en la población de estudio	43
Gráfica 6. Distribución de esquemas de tratamiento antirretroviral en la población de estudio	44

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de SIDA para menores de 13 años establecidos por el CDC 1993.	17
Tabla 2. Clasificación inmunológica para niños menores de 13 años de edad con infección por VIH propuesta por el CDC 1993.	20
Tabla 3. Pruebas de laboratorio de utilidad para los pacientes infectados con VIH	23
Tabla 4: Valores de referencia de linfocitos y subpoblaciones.	32
Tabla 5. Valores de referencia del cuadro hemático y perfil lipídico	33
Tabla 6. Esquemas de tratamiento antirretroviral suministrados a la población en estudio.	34
Tabla 7. Clasificación inmunológica de la población en estudio durante los 3 seguimientos realizados	37
Tabla 8. Niveles de Linfocitos T-CD8 ⁺ en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	38
Tabla 9. Relación Linfocitos CD4 ⁺ /CD8 ⁺ en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	38
Tabla 10. Seguimiento de los niveles de carga viral en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	39
Tabla 11. Recuento de eritrocitos en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	40
Tabla 12. Hemoglobina en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	40

Tabla 13. Hematocrito en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	42
Tabla 14. Recuento de leucocitos en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	41
Tabla 15. Recuento de plaquetas en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados	42
Tabla 16. Puntajes promedios de las variables obtenidas por el test de Wilcoxon según el esquema de Tratamiento	45
Tabla 17. Medias de las variables normales obtenidas por la prueba t de Student según el esquema de Tratamiento	45

RESUMEN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus del género lentivirus, que posee la particularidad de infectar y replicarse en las células del sistema inmunológico especialmente en las células CD4⁺. Es el causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). En niños la fisiopatología de la infección por el VIH y las bases del tratamiento antirretroviral son similares a los descritos para los adultos; sin embargo, las manifestaciones clínicas, la respuesta inmunológica, la progresión de la enfermedad y la experiencia terapéutica, evidencian ciertas características que lo diferencian de la infección por VIH/SIDA en adultos.

Objetivo: Caracterizar clínica e inmunológicamente niños con diagnóstico de VIH y su correlación con la terapia antirretroviral empleada.

Metodología: En un diseño por conveniencia se seleccionaron 22 pacientes con diagnóstico de VIH que acceden a una IPS de la ciudad de Montería. La población de estudio se agrupó de acuerdo a la edad, género y esquema de tratamiento antirretroviral suministrado. Los pacientes fueron clasificados clínica e inmunológica de acuerdo a los criterios establecidos por el CDC. La valoración de tratamiento antirretroviral se realizó teniendo en cuenta los resultados del conteo de linfocitos y subpoblaciones, carga viral, biometría hemática y el perfil lipídico de la población en estudio.

Resultados: El 63,16% de la población pertenecía al género femenino y el 73,68% de la población se encontraba en un rango de edad entre los 7-14 años. Para el último seguimiento el 78,95% de la población no presentó inmunosupresión y el 68,42% tenía niveles de carga viral indetectables. En un 44% de la población se evidenció aumento de los niveles de triglicéridos después del inicio de la terapia antirretroviral mientras que en un 83,33% permanecieron normales los niveles de colesterol. Al finalizar los seguimientos no se evidenciaron alteraciones a nivel hemático en la población.

Conclusión: El género femenino y la población con edades comprendidas entre 7-14 años fueron los grupos más afectados por el VIH. De acuerdo a los marcadores inmunológicos los pacientes evaluados no presentaron

inmunosupresión severa y la mayoría de la población de estudio logró disminuir sus niveles de carga viral a no detectables al finalizar los seguimientos, dando así cumplimiento al objetivo de la terapia antirretroviral. La comparación entre la efectividad de los esquemas de tratamiento empleados no evidenció diferencias estadísticamente significativas, mostrando que los esquemas funcionaban adecuadamente.

Palabras clave: Virus del VIH, SIDA, terapia antirretroviral, inmunodeficiencia, carga viral.

ABSTRACT

The human immunodeficiency virus (HIV) is a retrovirus of the lentivirus genus, which has the particularity to infect and replicate in cells of the immune system especially in CD4⁺ cells. It is the causer of the Syndrome of Acquired Immunodeficiency (AIDS). In children, the pathophysiology infection of HIV and antiretroviral therapy bases are similar to those described for adults; however, clinical manifestations, immune response, the progression of the illness and the therapeutic experience, they demonstrate certain characteristics that separate it from the infection for HIV/AIDS in adults.

Objective: Characterize clinical and immunologically children diagnosed with HIV and their correlation with antiretroviral therapy used.

Methodology: In a design by expediency 22 patients were selected with diagnosis of VIH who gain access to an IPS of Monteria's city. The study population gathered together in accordance with the age, genre and scheme of antiretroviral treatment provided. The patients were classified clinical and immune in accordance with the criteria established by the CDC. The evaluation of antiretroviral treatment was realized bearing in mind the results of the count of lymphocytes and subpopulations, viral load, blood count and lipid profile of the study population.

Results: 63,16 % of the population belonged to the feminine genre and 73, 68 % of the population was in an age status between 7-14 years. For the last track the 78,95% of the population does not present immunosuppression and 68.42% had undetectable levels of viral load. In 44 % of the population is demonstrated increase of the levels of triglycerides after the beginning of the therapy antiretroviral while in 83,33 % the cholesterol levels remained normal. At the end of follow-ups is not demonstrated blood level alterations were found in the population.

Conclusions: The feminine genre and the population with ages understood between 7-14 years were there were the groups most affected by the HIV. In accordance with the immune scoreboards the evaluated patients did not present

severe immunity suppression and most of the study population was reduced their viral load to undetectable at the end of follow-up, thus fulfilling the goal of antiretroviral therapy. The comparison between the effectiveness of treatment regimens employees did not report statistically significant differences, showing that the schemes working properly.

Key words: Virus HIV, AIDS, antiretroviral therapy, immunodeficiency, viral load.

INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus del género lentivirus, que posee la particularidad de infectar y replicarse en las células del sistema inmunológico especialmente en los linfocitos CD4⁺, el sistema monocito/macrófago y en las células del sistema nervioso central. Es el causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), que se define como el conjunto de manifestaciones clínicas que aparecen como consecuencia de la depresión del sistema inmunológico debido a la infección por el VIH (1).

El virus de la inmunodeficiencia humana ha venido distribuyéndose alrededor del mundo durante los últimos años, según cálculos de ONUSIDA al final de 2014 alrededor de 36,9 millones de personas vivían con el VIH en el mundo, 1.2 millones de personas murieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA y para finales de junio de 2015 aproximadamente entre adultos y niños 15.8 millones tenían acceso al tratamiento antirretrovírico. En los niños Las nuevas infecciones por el VIH han disminuido en un 58 % desde el año 2000, ya que en el mundo aproximadamente 220 000 niños se infectaron con el VIH en 2014, lo que muestra un descenso respecto a los 520 000 que se infectaron en el año 2000(2).

En Colombia desde 1985 hasta el 31 de diciembre del año 2012, se han notificado 95.187 casos de VIH/SIDA. Desde 1985 hasta el año 1992 la tendencia de notificación de casos estuvo en ascenso, sin embargo entre 1994 y el año 2000 el número de casos notificados se mantuvo constante con un promedio de 2.665 casos al año. Desde el 2001 hasta el 2007 el comportamiento en la notificación de casos no es clara encontrando picos y descensos. Por último, desde el año 2008 hay una tendencia creciente de notificación, en el año 2008 se notificaron 5.695 casos, en el año siguiente hubo 6.379, en el 2010 se notificaron 6.801 casos, en el 2011 hubo 7.382 casos, en el año 2012 se notificaron 7.624 casos y el año 2013 se cerró con 8.208 casos notificados de VIH/SIDA. Para el año 2011 se registraron 39 niños menores de 2 años infectados con VIH, de 849 expuestos,

lo cual arroja un porcentaje de transmisión materno infantil del 4.6%, cifra que varía por entidad territorial(3).

Las estadísticas muestran que el VIH no es solo una infección de adultos sino que son muchos los niños en todo el mundo que han contraído el VIH y al mismo tiempo muchos de ellos mueren por este virus o a causa de las enfermedades relacionadas con el SIDA.

La infección por VIH/SIDA en niñas y niños puede ser adquirida primordialmente por transmisión materno infantil; la infección puede llevarse a cabo durante la gestación, el parto o la lactancia materna, siendo el momento del parto la situación que más aporta casos, seguido de la lactancia y la transmisión intrauterina. La fisiopatología de la infección y las bases del tratamiento antirretroviral son similares a los descritos para los adultos; sin embargo, las manifestaciones clínicas, la respuesta inmunológica, los niveles de linfocitos CD4 y Carga viral, la progresión de la enfermedad, la experiencia terapéutica y disponibilidad de presentaciones de medicamentos antirretrovirales para niñas y niños, así como las características del manejo multidisciplinario, evidencian ciertas características que lo diferencian de la infección por VIH/SIDA en adultos(3)

A pesar de que en la actualidad muchas de las personas que viven con el VIH tienen acceso al tratamiento antirretrovírico, son muchas las muertes que se registran por este virus, esto se debe principalmente a que el virus puede presentar resistencia hacia algunos antirretrovirales dando como resultado un fracaso terapéutico de ahí la importancia de que estos pacientes reciban un esquema de tratamiento adecuado. La monitorización del tratamiento se debe realizar teniendo en cuenta la progresión clínica, el número y el porcentaje de linfocitos CD4⁺ y la carga viral (4).

Todo paciente VIH positivo debe tener un seguimiento por el laboratorio que deben incluir conteos de linfocitos y sus respectivas subpoblaciones linfocitarias, así como la carga viral. El número de linfocitos CD4⁺ es un parámetro indispensable en la atención médica a los pacientes infectados por VIH, se

emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica. Cierta nivel de linfocitos CD4⁺ sirve como referencia para iniciar profilaxis contra infecciones oportunistas y/o para iniciar tratamiento antirretroviral. Los demás conteos de linfocitos (linfocitos CD3⁺, linfocitos CD8⁺, relación CD4⁺/CD8⁺) son parámetros para valorar el deterioro del sistema inmune. El conteo de linfocitos CD4⁺ es también un indicador de respuesta al tratamiento antirretroviral al igual que la carga vira (5).

En muchos lugares del mundo se han realizado estudios en niños VIH positivo que han propiciado el desarrollo de mejoras en el manejo de estos pacientes, permitiendo aumentar la duración y calidad de vida del paciente infectado por este virus. En Montería no se han divulgado estudios sobre niños con diagnóstico de VIH, por ello este estudio plantea la caracterización clínica e inmunológica de niños y niñas con diagnóstico de VIH en una IPS de la ciudad de Montería y así correlacionar las características clínicas e inmunológicas con el tratamiento antirretroviral de la población en estudio, a la vez que estimulará la realización de estudios complementarios para estimar el impacto de los esquemas de tratamiento antirretroviral en la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad.

1. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha venido distribuyéndose alrededor del mundo durante los últimos años, según cálculos de ONUSIDA al final de 2014 alrededor de 36,9 millones de personas vivían con el VIH en el mundo, 1.2 millones de personas murieron a causa de enfermedades relacionadas con el SIDA y para finales de junio de 2015 aproximadamente entre adultos y niños 15.8 millones tenían acceso al tratamiento antirretrovírico(2). En Colombia desde 1985 al 31 de diciembre de 2012 se reportaron 95.187 casos de infección por VIH, Sida y muerte, lo que evidencia que año tras año sigue un crecimiento paulatino de casos a nivel nacional. En la costa caribe se han reportado un total de 13.618 casos y en el departamento de Córdoba 2.149 casos(6).

1.1 VIRUS DEL VIH

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un virus perteneciente a la familia Retroviridae, subfamilia Lentivirinae, causante del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), se han identificado dos formas genéticamente diferentes: VIH-1 y VIH-2, pero compartiendo algunos antígenos que son diferenciados por técnicas específicas(7). El primero de ellos corresponde al virus descubierto originalmente, es más virulento e infeccioso que el VIH-2 y es el causante de la mayoría de infecciones por VIH en el mundo. El VIH-2 es menos contagioso y por ello se encuentra confinado casi exclusivamente a los países de África occidental(8). Este virus tiene la característica de infectar y replicarse en una amplia variedad de células humanas del sistema inmunológico, dentro de las que se encuentran los linfocitos T-CD4+, el sistema monocito/macrófago y las microglías en el Sistema Nervioso Central (SNC), pero es la infección del linfocito T-CD4+ (auxiliador/cooperador), la que produce los efectos más catastróficos en la respuesta inmunológica(9).

A pesar de que ambos virus son capaces de ocasionar el SIDA, muestran algunas diferencias en la historia natural de la enfermedad. El VIH-2 difiere genéticamente en algunos aspectos del VIH-1, y parece ser menos patogénico y menos transmisible. También, presentan diferencias en la regulación genética de los mismos en cuanto al tiempo de supervivencia tras el diagnóstico de SIDA, que resulta ser más prolongado en los pacientes infectados por el VIH-2. Se conocen además diferentes cepas circulantes de VIH que presentan heterogeneidad de genotipos y subtipos virales. Dentro del VIH-1, se han descrito dos grandes grupos: el **grupo M** (*Main o Principal*) subdivididos en 10 subtipos desde la A hasta la J, y el **grupo O** (*Outlier*) con varios aislados diferentes entre sí. Para el VIH-2 se han descrito 6 subtipos desde la A hasta la F(9).

1.1.1 Estructura del VIH: La partícula viral de VIH posee un diámetro aproximado de 100 a 120 nm y está rodeado de una membrana lipoproteica o envoltura que se origina de la membrana celular de la célula que infecta y la cual tiene embebidas unas glicoproteínas, la gp120 y la gp41, necesarias para hacer el contacto inicial y adherirse a la célula del hospedero a invadir. La partícula viral está compuesta por dos copias idénticas de RNA de cadena simple positiva, que junto con unas enzimas necesarias para la replicación viral (transcriptasa reversa p66, proteasa p11 e integrasa p32), están rodeadas por una capa protectora en forma de cono llamada cápside, compuesta a su vez por 2.000 copias de la proteína viral p24. Finalmente, la cápside está rodeada por una matriz proteica (p17) que asegura la integridad de la partícula viral(10). La **Figura 1** muestra la Estructura del VIH (11).

El genoma del VIH está compuesto por dos copias de RNA de cadena simple con polaridad positiva. El RNA codifica para nueve genes que son: *gag*, *pol* y *env*, los cuales tienen la información para producir las proteínas estructurales para las nuevas partículas virales, y los otros seis genes, *tat*, *rev*, *nef*, *vif*, *vpr* y *vpu*, son genes regulatorios para proteínas que controlan la habilidad del VIH para infectar

las células, para la replicación viral y para producir enfermedad. En los extremos se encuentran dos regiones conocidas como LTR (por *Long Terminal Repeat*) que le sirven al virus para integrarse al genoma de la célula que invaden; la nucleocápside encierra dos copias de ARN y tres enzimas virales (proteasa, transcriptasa reversa e integrasa) fundamentales para el ciclo biológico del virus. (10).

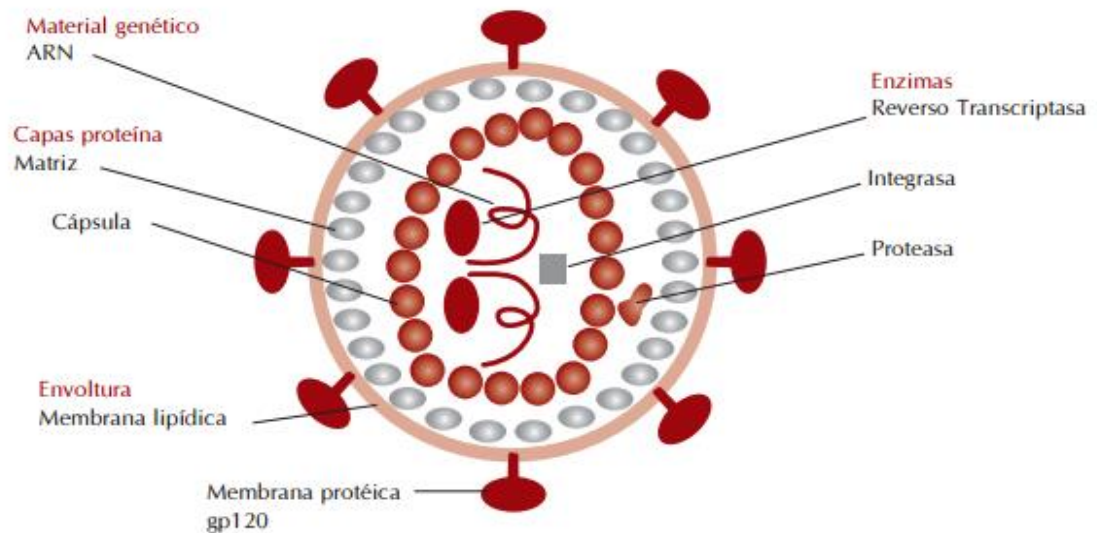


Figura 1. Estructura del VIH. Tomado de La anemia en pacientes portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Abeigón EN, Motilla AS. 2010).

1.1.2 Replicación del VIH: el ciclo biológico del VIH tiene una serie de etapas que inician con la adherencia a la célula hospedera mediante la interacción de receptores, para así dar paso a la integración del ADN proviral en el genoma de la célula, y finalmente la transcripción del genoma viral y la generación de una progenie infecciosa.

- **Entrada del VIH en la célula:** El virus de VIH infecta los linfocito T-CD4⁺ porque la proteína gp120 de su cápsula viral reconoce las moléculas CD4⁺

que expresa en su membrana, La gp120 del VIH se fija a la molécula CD4⁺ de la superficie de las células mediante una interacción de alta afinidad. Dicha interacción conduce a un cambio conformacional en la gp120 y la interacción con los receptores de quimiocinas CCR5 o CXCR4 (12).

La cualidad de utilizar a CCR5 o CXCR4 como correceptor de forma diferencial, se define como tropismo celular, característica importante en la inmunopatogénesis del Virus de la Inmunodeficiencia Humana ya que se refiere a una atracción preferencial de alta especificidad entre el virus y la célula diana. El tipo de tropismo se fundamenta en el tipo de cepa de VIH que es capaz de unirse a la célula diana correspondiente ya sean macrófagos o Linfocitos T CD4⁺. La glicoproteína gp120 de la envoltura del VIH va a unirse específicamente a CCR5 o CXCR4 definiendo así su tropismo y su patogénesis(13). Esta unión de alta afinidad entre gp120, CD4⁺ y los receptores de quimiocinas es esencial para la fusión de la cubierta del virus con las membranas de las células y la internalización de las nucleoproteínas víricas. Este último paso está mediado por la gp41, y en concreto son relevantes las secuencias de aminoácidos denominadas heptad-repeat HR1 y HR2 de la gp41(12).

- **Decapsidación, retrotranscripción e integración viral:** Una vez fusionadas las membranas viral y celular, se produce la internalización de la nucleocápside y la decapsidación del genoma vírico. En este proceso, las proteínas de la cápside se desensamblan y liberan el genoma viral(14). Después de la internalización se realiza la transcripción reversa con la formación de DNA del RNA viral. La transcriptasa reversa es la enzima que no sólo hace la copia del material genético viral RNA y lo convierte a una cadena simple de DNA, sino que también complementa esta cadena para crear un DNA de doble cadena, que pueda incorporarse al material genético de la célula huésped (integración) en donde se denomina provirus. La enzima transcriptasa reversa al realizar estas copias comete un error de copia (mutación) en cada genoma que copia generando

poblaciones virales cada vez más diferentes de la cepa predominante inicial a la cual se le denomina silvestre. A las diferentes variantes presentes en un individuo se les denomina cuasiespecies, pudiendo existir cientos de miles de variantes coexistentes en un solo organismo, las cuales están relacionadas con patogenicidad y resistencia a antirretrovirales(15). Una vez sintetizado, el ADN proviral se acopla a una serie de factores celulares y virales (Vpr) formando el complejo de preintegración. Este complejo es transportado al núcleo, donde se integra en el genoma del hospedador, constituyendo la forma proviral del VIH. En cada célula infectada se integran una media de 3-4 copias de ADN proviral. En teoría, la integración puede producirse en cualquier localización del genoma, pero es más frecuente en las secuencias intrónicas de genes que se expresan tanto en linfocitos en reposo como activados(14).

- **Etapas tardías. Reactivación y replicación viral:** Tras la integración, el VIH puede permanecer latente, replicarse de forma controlada o sufrir una replicación masiva que resulta en un efecto citopático para la célula infectada. En la mayoría de los linfocitos el virus está en forma latente. El paso de la fase de latencia a la de reactivación depende de factores celulares, como la proteína NF-kB (factor presente de forma natural en el organismo), que sólo es inducido en procesos de activación inmunológica. Tras dicha activación, el fenómeno de reactivación del estado de latencia es rápido y agresivo(16).
- **.Elongación y síntesis de ARN y proteínas:** una vez iniciada la síntesis del ARN viral, la expresión de la proteína viral Tat aumenta la tasa de transcripción del genoma del VIH y permite la elongación completa del ARN viral. El ARNm del VIH se sintetiza en forma de un único transcrito que debe ser transportado al citosol y procesado en ARN de distinto tamaño. Procesamiento y transporte, son regulados por la proteína viral, Rev, que tiene una localización preferentemente nuclear. Rev también

participa en el acoplamiento de los distintos ARNm a la maquinaria de los ribosomas que sintetizará las proteínas virales. Una vez sintetizadas, las proteínas virales deben ser procesadas antes de ensamblarse en lo que constituirán las partículas maduras. La maduración final de los viriones y el ensamblaje correcto de las proteínas virales se produce durante el proceso de gemación a través de la membrana celular mediante la acción de la proteasa viral que procesa las poliproteínas gag y gag-pol y permite formar partículas virales maduras. Una vez que se produce la gemación de los viriones, éstos son liberados al espacio extracelular gracias al bloqueo de una proteína de membrana, la tetherina que actúa como un «secuestrador» de viriones en la membrana celular(14). La Figura 2 muestra cada una de las etapas del Ciclo biológico del VIH(14).

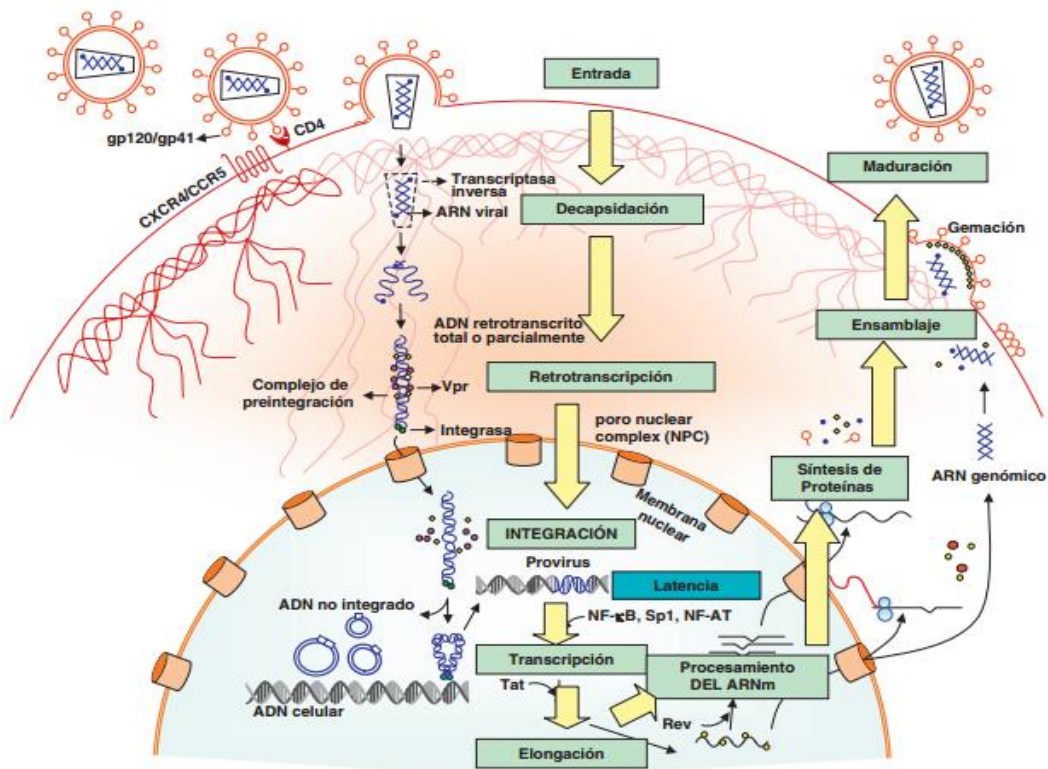


Figura 2. Ciclo biológico del VIH. Tomado de Immunopathogenesis of HIV infection (Alcami J, Coiras M. 2011).

1.1.3 Formas de transmisión del VIH: el VIH es incapaz de penetrar piel y/o mucosas íntegras. Para transmitir la infección es indispensable el intercambio directo de fluidos corporales. Las relaciones sexuales son el modo más común de transmisión, pero lo es también el contacto directo con sangre, como ocurre con agujas contaminadas y transfusión de sangre (17). La infección por VIH/Sida en niñas y niños puede ser adquirida primordialmente por transmisión materno infantil; la infección puede llevarse a cabo durante la gestación, el parto o la lactancia materna, siendo el momento del parto la situación que más aporta casos, con un porcentaje de 60 – 70% del total de los casos, seguido de la lactancia y la transmisión intrauterina, en un 30 a 40% y 10%, respectivamente(3).

1.2 INMUNOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VIH

La fase inicial de la infección por el VIH se caracteriza por cifras altas de viremia plasmática que pueden alcanzar 10⁷ viriones por mililitro. El virus se replica constantemente, se calcula que se producen entre 100 y 1 000 billones de virus por día(18). La viremia se asocia a concentraciones elevadas de proteína p24 del Core vírico en el suero. Sin embargo, tras la infección inicial, las cifras de viremia y antigenemia descienden con rapidez y sobreviene un largo período de infección asintomática. Esto sugiere que la respuesta inmunitaria específica frente al virus desempeña un papel en el control de la replicación vírica y, por tanto, en la progresión de la enfermedad (12). El VIH infecta las células con receptor CD4, en especial a los linfocitos CD4⁺ (también infecta en menor proporción a monocitos-macrófagos, células dendríticas, células de Langerhans, células del epitelio intestinal, microglías y progenitores de células hematopoyéticas) lo cual trae como consecuencia una depleción lenta y progresiva de dichos linfocitos, a causa de la replicación viral dentro de ellos(18).

Una de las características inmunitarias dominantes de la infección por el VIH es la reducción progresiva de la subpoblación de linfocitos T-CD4⁺, estos tienen una misión esencial en la regulación de la respuesta inmunitaria: producen grandes

cantidades de citocinas como IL2, IL4, IL5, IFN gamma, factores quimiotácticos para macrófagos y factores de crecimiento hematopoyético. Por lo tanto, la pérdida de esta “célula maestra” tiene un efecto de onda sobre prácticamente todas las demás células del sistema inmunitario(13).

1.2.1 Respuesta inmunitaria innata frente al VIH: una de las características fundamentales de la patogénesis del VIH es el fracaso del sistema inmunológico para reconocer, controlar y eliminar el virus. El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa contra los patógenos invasores y se basa en las barreras epiteliales, el sistema del complemento y células con propiedades fagocíticas y presentadoras de antígenos, tales como granulocitos, macrófagos y células dendríticas, respectivamente(19).

La respuesta inmunitaria innata celular depende de las células dendríticas y natural killer (NK). Las NK destruyen las células a través del contacto directo sin participación de anticuerpos o pueden mostrar citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, producen interferón alfa (INF- α) y actúan también como células presentadoras de antígeno para el desarrollo de la respuesta inmunitaria adaptativa. Por otro lado, las células dendríticas son las células que el virus infecta inicialmente en las mucosas. Estas células, además, transportan al virus a los ganglios linfáticos y facilitan la infección de los linfocitos T-CD4⁺ mediante la fijación del virus a una lectina de tipo C, conocida como DC-SIGN, que expresan estas células. Las células NK pueden destruir células infectadas por virus, en ausencia de sensibilización previa y sin la restricción del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)(12).

1.2.2 Respuesta inmunitaria adaptativa frente al VIH Entre los diversos mecanismos efectores desarrollados en la respuesta inmunitaria adaptativa frente al VIH, sin duda los de mayor relevancia son la producción de anticuerpos neutralizantes y la respuesta de células T citotóxicas y helper(12).

- **anticuerpos neutralizantes:** El VIH induce la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B frente a las proteínas víricas, y algunos de estos anticuerpos tienen capacidad neutralizante del virus. La respuesta de anticuerpos se observa típicamente entre el mes y los tres meses posteriores a la primoinfección, aunque en circunstancias excepcionales puede tardar más tiempo en desarrollarse. Los anticuerpos neutralizantes "neutralizan" directamente el virus libre antes de que penetre en la célula y pierda su envoltura (20).
- **Respuesta de linfocitos T citotóxicas (CD8⁺) y ayudadores (CD4⁺):** Las citocinas producidas por los linfocitos T-CD4⁺ son esenciales para la activación y el mantenimiento de las células inmunitarias efectoras. Por tanto, la función de los linfocitos T-CD4⁺ es necesaria para que las células B produzcan los anticuerpos neutralizantes frente al VIH, así como para que aparezca la respuesta citotóxica de los linfocitos T-CD8⁺ que es probablemente la respuesta más eficaz frente al VIH. Además de una respuesta citotóxica muy intensa, los CD8⁺ liberan unos factores solubles que inhiben la replicación viral. No obstante, esta respuesta no es capaz de eliminar completamente la replicación del virus (12).

1.2.3 Estrategias víricas frente a la respuesta inmune empleadas por el VIH

Los mecanismos que utiliza el VIH para evadir la respuesta inmune están basados en la posibilidad de permanecer en fase de latencia en reservorios infectados y en su gran variabilidad antigénica debido a la importante tasa de error de la retrotranscriptasa inversa viral. Cuando una célula se infecta de manera latente, no es destruida por los mecanismos de defensa, pues no expresa los antígenos virales en la superficie celular. La activación de las células latentes ocurre de manera masiva, evitándose la destrucción celular antes de la liberación de viriones maduros. El proceso de latencia activación acontece en los centros

germinales de los órganos linfoides donde los anticuerpos llegan con dificultad y donde existe gran cantidad de linfocitos activados susceptibles de infección (21).

1.2.4 Depleción de linfocitos T CD4⁺ por el VIH

El número de linfocitos T en el cuerpo humano se mantienen constantes por mecanismos homeostáticos. Estos mecanismos fallan en la infección por el VIH, la cual se caracteriza por la pérdida de linfocitos T-CD4⁺ y la activación inmune sistémica(22). Se estima que el VIH destruye entre 1 y 2 × 10⁹ linfocitos T-CD4⁺ cada 24 horas y en estadios tempranos de la enfermedad, estas pérdidas diarias de linfocitos T-CD4⁺ son remplazadas por nuevos linfocitos manteniendo un cierto grado de equilibrio. En este periodo más de 10 % de los linfocitos T-CD4⁺ ubicadas en el MALT (Tejido linfoide asociado a mucosa) están infectadas por el VIH y el porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ circulantes infectadas por el virus no sobrepasa el 0,1 %. Eventualmente, en unos años, los continuos ciclos de infección viral y de muerte celular conducen a una declinación neta en el conteo de linfocitos T-CD4⁺ en el tejido linfoide y en la circulación(23).

La patogénesis del VIH se puede dividir en dos fases principales: la fase de infección aguda asociada a una dramática pérdida de linfocitos T-CD4⁺ que residen en el tejido de la mucosa, especialmente en GALT (tejido linfoide asociado al intestino) y una fase crónica que se caracteriza por una activación inmune con una producción masiva de citocinas proinflamatorias(22).

Una vez infectadas, estas células son destruidas por la infección a través de tres mecanismos distintos: el primero es el efecto citopático directo de la infección viral; es decir, la célula se destruye para dar salida a múltiples copias del virus que resultan de su replicación; el segundo es la formación de sincitios, esto se da debido a que las células infectadas expresan en su membrana la molécula gp 120 del virus que interactúa con la molécula CD4 de otra célula no infectada y de esta manera se fusionan ambas membranas lo que conduce a la

formación de células multinucleadas gigantes. Este proceso de formación de sincitios es letal, tanto para la célula infectada por VIH como para la no infectada(5) y el tercero es la citotoxicidad mediada por la respuesta inmune adaptativa a través tanto de la citotoxicidad directa ejercida por las células T citotóxicas como de la citotoxicidad celular dependiente del anticuerpo mediada por las células NK (17).

1.3 INFECCIÓN POR EL VIH

La activación del sistema inmune contra el VIH desempeña un papel importante en la inmunopatogénesis de la enfermedad. Los mecanismos que causan la patogénesis de la infección por el VIH todavía no se entienden completamente y son probablemente el resultado de múltiples factores(24). La infección por el VIH se caracteriza por: progresiva destrucción de los linfocitos T-CD4⁺ y de su función, incapacidad de los mecanismos de regeneración celular compensatorios y activación aberrante del sistema inmunológico. El conjunto de estos fenómenos conduce, en última instancia, al desarrollo de una inmunodeficiencia celular severa que se traduce, en ausencia de tratamiento, en el desarrollo de procesos oportunistas y muerte(25). En la Figura 3 se ilustra la historia natural de la infección por VIH no tratada (26).

1.3.1 Fases de la infección por el VIH

Las fases clínicas de la infección-enfermedad por VIH/SIDA son:

- **Fase de infección aguda:** Tras la entrada en el organismo, el virus se disemina a través de los órganos linfoides y del sistema nervioso. En esta etapa de primoinfección (periodo ventana de 4- 12 semanas), no es posible detectar anticuerpos específicos frente al VIH, pero sí existe una actividad citotóxica, que sugiere que la respuesta celular es más precoz e importante en el control inicial de la replicación viral que la síntesis de

anticuerpos. El paciente infectado puede persistir asintomático o presentar un cuadro clínico caracterizado por un síndrome mononucleósido (30-70% de pacientes, a menudo inadvertido). Es una etapa donde inicialmente los niveles de viremia son altos (carga viral elevada), así como el número de linfocitos T-CD4⁺ infectados. A los 10-20 días del contagio irá apareciendo el antígeno p24 circulante (16).

- **Fase de portador asintomático:** puede estar asintomático o presentar un síndrome adénico de más de 3 meses de evolución, ganglios firmes pero no leñosos, móviles, no dolorosos, sin cambios en la piel que los recubre y que ocupan dos o más regiones contiguas, proceso al que se denomina linfadenopatía generalizada persistente. Puede o no haber esplenomegalia. El principal reservorio del VIH durante esta fase es el sistema linfoide (1).
- **Fase de complejo relacionado con el SIDA:** representa la fase intermedia entre el portador asintomático y la fase de caso SIDA o final. Clínicamente se caracteriza por presentar: malestar general, astenia persistente, síndrome febril prolongado, pérdida de peso, anemia, trombocitopenia, tos seca persistente, diarrea, candidiasis oral, dermatitis seborreica, herpes simple recidivante, herpes zoster, verrugas genitales, polineuropatía, síndrome ansioso depresivo y meningitis aséptica (1).
- **Fase de SIDA o caso SIDA:** Es el estadio final de la infección por VIH y se caracteriza por la aparición de infecciones oportunistas y tumores raros. Desde el punto de vista inmunológico representa una grave inmunodepresión, con una depleción notable del número de linfocitos T CD4⁺, cuya importante participación en la respuesta inmune es bien conocida. Hay una alta replicación viral, favorecida por la debilidad del sistema inmunológico(18).

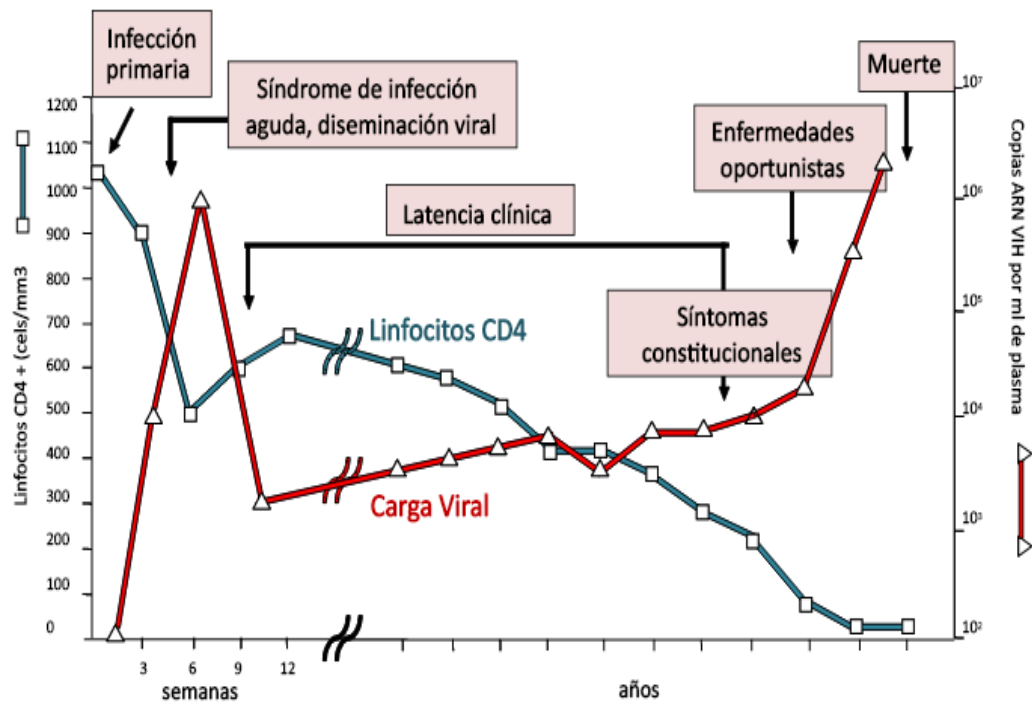


Figura 3. Historia natural de la infección por VIH. Tomado de Immunopathogenic mechanisms of HIV infection (Fauci AS, 1996).

1.3.2 Clasificación clínica para el diagnóstico del SIDA propuesta por el CDC

El CDC (Centers of Diseases Control and Prevention) clasifica todas las niñas y niños infectados menores de 13 años de edad de acuerdo a diferentes grados de expresión clínica de la enfermedad y de acuerdo al estado inmunológico. Este sistema de clasificación pediátrica hace énfasis en la importancia de los recuentos y el porcentaje de Linfocitos T-CD4⁺ como un parámetro inmunológico crítico y como un marcador de pronóstico, la carga viral no se incluye como parte de esta clasificación. Las categorías clínicas son clasificadas en N, A, B y C, esta clasificación se realiza en el momento del diagnóstico y no puede reclasificarse a una categoría menos severa aunque la condición clínica e inmunológica haya mejorado en relación con el tratamiento antirretroviral (3). La **Tabla 1** muestra los

Criterios clínicos para el diagnóstico de Sida para menores de 13 años establecidos por el CDC (27).

Tabla 1. Criterios clínicos para el diagnóstico de SIDA para menores de 13 años establecidos por el CDC 1993.

CATEGORÍA CLÍNICA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS
N: asintomático	Niño que no tiene signos o síntomas considerados como resultado de infección VIH o que tiene sólo una de las condiciones de la categoría A.
A: levemente sintomático	<p>Niño con dos o más de las siguientes condiciones, pero sin las condiciones de las categorías B o C.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Linfadenopatía de 0,5 cm en más de dos sitios, cuando es bilateral equivale a un sitio. • Hepatomegalia. • Esplenomegalia. • Dermatitis. • Parotiditis. • Infección respiratoria de vías superiores, sinusitis u otitis media recurrente o persistente.
B: moderadamente sintomático	<p>Niño que tiene condiciones diferentes a las categorías A o C que son atribuidas a la infección VIH.</p> <p>Ejemplos de estas condiciones son los siguientes, aunque no se limitan a éstos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anemia (hemoglobina <8mg/dl), neutropenia (<1.000mm³) o trombocitopenia (<100.000/mm³ persistente por 30 días. • Meningitis bacteriana, neumonía o sepsis (episodio único). • Candidiasis orofaríngea persistente (mayor de 2 meses) en niños mayores de seis meses. • Cardiomiopatía. • Infección por citomegalovirus con inicio antes del primer mes de edad. • Diarrea recurrente o crónica. • Hepatitis. • Estomatitis herpética por HSV recurrente (más de dos episodios en un año).

	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquitis, esofagitis o neumonitis herpética por HSV con inicio antes del primer mes de edad. • Herpes zoster con al menos dos episodios distintos o más de un dermatoma. • Leiomiosarcoma. • Neumonía intersticial linfóide o hiperplasia linfóide pulmonar compleja. • Neuropatía. • Nocardiosis. • Fiebre persistente, mayor de un mes. • Toxoplasmosis de comienzo antes del primer mes de edad. • Varicela diseminada.
C: gravemente sintomático	<p>Niño que tiene alguna de las siguientes condiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección bacteriana grave, múltiple o recurrente (es decir, combinación de al menos dos infecciones confirmadas con cultivo en un periodo de 2 años) de los siguientes tipos: septicemia, neumonía, meningitis, artritis séptica, osteomielitis o absceso de un órgano interno o cavidad corporal (excepto otitis media, absceso mucoso, superficial o fístula de infecciones relacionadas con catéter). • Candidiasis esofágica o pulmonar (tráquea, bronquios o pulmones) • Coccidioidomicosis diseminada (extrapulmonar o en adición a pulmonar o nodos linfáticos cervicales o ilíacos) • Criptococosis extrapulmonar. • Criptosporidiosis o isosporiasis con diarrea persistente mayor a un mes. • Enfermedad por citomegalovirus con inicio de síntomas después del primer mes de edad (en un sitio diferente a hígado, bazo o nodos linfáticos) • Encefalopatía (con al menos uno de los siguientes hallazgos progresivos, presentes al menos dos meses en ausencia de enfermedad concurrente diferente a infección VIH que pudiese explicarla): retardo en el desarrollo psicomotor o capacidad intelectual, verificado por escala de desarrollo estándar o test neuropsicológicos; interrupción del crecimiento cerebral o microcefalia adquirida demostrada por medición del perímetro craneoencefálico o atrofia cerebral demostrada por tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear (imágenes seriadas se requieren para menores de dos años); déficit motor

	<p>simétrico adquirido con paresia, reflejos patológicos, ataxia o disturbio de la marcha.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infección por HSV que causa una úlcera mucocutánea que persiste más de un mes o bronquitis, neumonitis o esofagitis que afecta a un niño mayor de un mes. • Histoplasmosis diseminada extrapulmonar o adicional a pulmonar o nodos linfáticos iliares. • Sarcoma de Kaposi • Linfoma primario de cerebro • Linfoma de Burkitt inmunoblástico, de células grandes o de fenotipo inmunológico desconocido. • Mycobacterium tuberculosis diseminado o extrapulmonar. • Mycobacterium de otras especies o no identificadas, diseminadas, extrapulmonar o adicional a pulmonar, de la piel, cervical o a nodos linfáticos iliares. • Complejo Mycobacterium avium o kansasii diseminado, extrapulmonar o adicional a pulmonar, de la piel, cervical o a nodos linfáticos iliares. • Neumonía por Pneumocystis carinii. • Leucoencefalopatía multifocal progresiva. • Septicemia recurrente por Salmonella no tify. • Toxoplasmosis cerebral de inicio después del primer mes de edad. • Síndrome de desgaste o emaciación en ausencia de una enfermedad concurrente que pueda explicar los hallazgos de pérdida de peso persistente mayor de 10% del peso inicial; disminución en dos percentiles de la curva de peso para la edad (95, 75, 50, 25, 5) en un niño de un año; menor a percentil 5 en la curva de peso para la edad en dos mediciones consecutivas con una diferencia de 30 días. A esto se suma enfermedad diarreica crónica (dos deposiciones diarias por 30 días) o fiebre documentada intermitente o constante por más de 30 días.
--	--

1.3.3 Clasificación inmunológica propuesta por el CDC para la infección establecida por el VIH

La patogénesis de la infección por el VIH es atribuible en gran parte a la disminución del número de linfocitos T (un tipo específico de linfocitos) que cuentan con el receptor de CD4. El estado inmunitario de un niño o un adulto

infectado por el VIH puede evaluarse midiendo la cifra absoluta (por mm3) o el porcentaje de linfocitos T-CD4+; se considera que ésta es la manera corriente de evaluar y definir la gravedad de la inmunodeficiencia relacionada con el VIH(28). La **Tabla 2** establece la Clasificación inmunológica para niños menores de 13 años de edad con infección establecida por el VIH propuesta por el CDC (27).

Tabla 2. Clasificación inmunológica para niños menores de 13 años de edad con infección por VIH propuesta por el CDC 1993.

Categorías inmunológicas para niños <13 años de edad, con infección por VIH						
Categoría	<12 meses		1-5 años		6-12 años	
	CD4/ mm3	CD4%	CD4/ mm3	CD4%	CD4/ mm3	CD4%
Sin inmunosupresión	> 1500	> 25	> 1000	> 25	> 500	> 25
Inmunosupresión moderada	750 – 1499	15 – 24	500 - 999	15 - 24	200 - 499	15 – 24
Inmunosupresión severa	> 750	> 15	> 500	> 15	> 200	> 15

1.3.4 Estado inmunitario en niños

El recuento absoluto y el porcentaje de linfocitos T-CD4+ en lactantes sanos que no están infectados por el VIH son considerablemente mayores que los observados en los adultos no infectados y disminuyen lentamente hasta alcanzar los valores de los adultos hacia los seis años de edad. Por consiguiente, la edad debe tenerse en cuenta como variable al considerar las cifras absolutas de CD4+ o el porcentaje de CD4+. En los niños menores de cinco años la cifra absoluta de CD4+ es más variable que el porcentaje de CD4+. Por lo tanto, actualmente se cree que la determinación del porcentaje de linfocitos T-CD4+ es más valiosa en los niños más pequeños. La cifra absoluta de CD4+ (y en menor medida, el

porcentaje de CD4⁺) fluctúa en cada individuo y depende de las enfermedades intercurrentes, los cambios fisiológicos o la variabilidad de la prueba(28)

1.4 DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Para el diagnóstico de la infección por VIH Las pruebas utilizadas pueden clasificarse como inmunológicas o virológicas; las inmunológicas pueden identificar los anticuerpos que la persona produce en respuesta a la infección o el daño que el virus causa al sistema inmune, en tanto que las virológicas pueden identificar el virus mismo (por cultivo), sus proteínas estructurales o su material genético (10) .

- **Ensayos de Prueba rápida** Son pruebas de tamizaje que permiten detectar anticuerpos y/o antígenos contra el Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1 y VIH-2), mediante diferentes reactivos aplicados en sangre total, suero, plasma, fluido oral y orina. Técnicamente son pruebas inmunológicas similares a las pruebas tradicionales usadas en el diagnóstico de la infección por VIH (ELISA), se fundamentan en la afinidad antígeno-anticuerpo, a través de la inmunocromatografía, membranas de flujo y aglutinación (29).
- **Ensayos de ELISA** son pruebas de tamizaje basadas en el enzimoimmunoanálisis, que determinan antígeno y/o anticuerpo, a partir de suero, plasma y sangre seca. Emplean conjugados de antígenos y anticuerpos con enzimas capaces de generar un producto detectable como cambio de color o de otro tipo(29). La técnica de ELISA más común consiste en la búsqueda de anticuerpos contra el VIH, para esto se adhieren antígenos del virus en los pozos de un plato de ELISA y se agrega la muestra. Si la muestra contiene anticuerpos contra el VIH, éstos se adhieren a los antígenos fijados al pozo. Luego de lavar los pozos para

remover el resto de la muestra del paciente diferente a los anticuerpos anti-VIH se adiciona un conjugado (otro anticuerpo marcado con una enzima). Posterior a un nuevo lavado, se agrega un sustrato que induce un cambio de color en la reacción si hay presencia de anticuerpos contra el VIH en la muestra del paciente (10).

- **Ensayos confirmatorios:** Las técnicas confirmatorias que se utilizan más frecuentemente son el Western Blot (WB) y el inmunoblot recombinante o inmunoensayo en línea (LIA) que tienen como mínimo la misma sensibilidad que el ELISA y una especificidad superior. Ambas técnicas pueden incorporar antígenos de envoltura de VIH-2 lo que permite diagnosticar este tipo vírico. El Western Blot es una metodología en la cual las distintas proteínas víricas se separan en función de su peso molecular mediante electroforesis en gel de poliacrilamida y se transfieren a una membrana de nitrocelulosa sobre la que se añade e incuba el suero del paciente, la unión antígeno-anticuerpo se detecta mediante una técnica de ELISA. Si el suero posee anticuerpos frente a una proteína se produce una banda coloreada que define la reactividad en WB (30).
- **Carga Viral** Es un marcador de la replicación viral, que determina la cantidad de partículas víricas que existe en una muestra de plasma o suero. Se expresa como número de copias de ARN viral/ml de sangre. Se utiliza para diagnóstico, monitoreo del tratamiento antirretroviral, estimación del riesgo de transmisión. Existen varios métodos y las diferencias radican en el principio, tiempos y capacidad de procesamiento, los métodos disponibles son Reacción en cadena de la polimerasa (PCR), DNA ramificado (b-DNA), NASBA (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico (29).

1.5 SEGUIMIENTO POR EL LABORATORIO CLÍNICO AL PACIENTE CON INFECCIÓN POR VIH

Una vez que los pacientes han sido diagnosticados con infección por VIH deben tener una evaluación inicial clínica y de laboratorio con el fin de tener valores basales que ayuden a determinar el estadio de la infección y la presencia de comorbilidades infecciosas y no infecciosas que haya que resolver en caso de que se tenga que iniciar la terapia con antirretrovirales tan pronto como sea posible (10). En la **Tabla 3** se enuncian las principales pruebas de laboratorio y su utilidad en el seguimiento de los pacientes infectados por VIH (31).

Tabla 3. Pruebas de laboratorio de utilidad para los pacientes infectados con VIH. Tomado de Preventive counseling, screening, and therapy for the patient with newly diagnosed HIV infection (Khalsa AM.2006).

Pruebas de laboratorio de utilidad para los pacientes infectados con VIH		
Prueba	Indicación	Utilidad
Recuento de linfocitos T CD4	En todos los pacientes cada 3 a 6 meses	Determinar el estadio de la infección y el riesgo de infecciones oportunistas
RNA del VIH (carga viral)	En todos los pacientes cada 3 a 6 meses	Determinar la actividad de la infección
Genotipo del VIH	Antes de iniciar la terapia antirretroviral	Determinar presencia de virus resistentes a los antirretrovirales
Hepatitis B	Al momento del diagnóstico de infección por VIH	Determinar la necesidad de vacunar si la prueba es negativa o de tratar si es positiva
Hepatitis C	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Determinar la necesidad de tratamiento o de educación preventiva
Serología VDRL	Al momento del diagnóstico de infección	Tratamiento si es positiva

	por VIH y luego anualmente	
Tuberculosis	Al momento del diagnóstico de infección por VIH y luego anualmente	Tratamiento o profilaxis
Toxoplasma IgG	Basal	Educación preventiva si la prueba es negativa, si es positiva hacer profilaxis cuando los linfocitos CD4 <100/Ml
Citomegalovirus IgG	Basal	Aplicar sangre sin leucocitos si requiere transfusión y la prueba es negativa. Si es positiva evaluar para retinitis cuando los linfocitos CD4 <100/ μ L
Varicela zoster IgG	Basal	Profilaxis si es negativa y hay exposición al virus
Cultivo para complejo <i>Mycobacterium avium</i>	En SIDA avanzado (linfocitos CD4 entre 50 y 100/ μ L)	Antes de comenzar profilaxis si hay síntomas y recuento de linfocitos CD4 <100/Ml
Perfil metabólico completo	Basal y periódicamente	Pruebas hepáticas, renales, de desnutrición, hipergammaglobulinemia
Hemograma completo	Basal y periódicamente	Detectar anormalidades en los componentes del hemograma
Uroanálisis	Basal y periódicamente	Detectar nefropatía

1.5.1 Técnica e interpretación del conteo de linfocitos T CD4⁺

La cifra de linfocitos T-CD4⁺ es el indicador fundamental del estado inmunológico. Usualmente se utiliza el recuento absoluto, pero también puede utilizarse su porcentaje que es más estable y objetivo, particularmente en pacientes con leucopenia (sólo se deben considerar como significativas las variaciones superiores al 30% de las cifras absolutas y del 3% en los valores porcentuales). Se utiliza para estadificar la infección por VIH, evaluar el riesgo de comorbilidad

o mortalidad, y la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis y la eventual discontinuación (32).

La manera más confiable para realizar el recuento de las células T CD4⁺ linfocitos T-CD4⁺ es la citometría de flujo. Aunque esta tecnología presenta cierto grado de sofisticación y su empleo requiere de destrezas y conocimientos especiales, su uso es cada día más común en los laboratorios clínicos. La citometría de flujo es una técnica de análisis celular multiparamétrico cuyo fundamento se basa en hacer pasar una suspensión de partículas (generalmente células) alineadas y en forma secuencial por delante de un haz de láser focalizado. El impacto de cada célula con el rayo de luz produce señales que corresponden a diferentes parámetros de la célula y que son recogidos por distintos detectores. Estos convierten dichas señales en señales electrónicas que posteriormente serán digitalizadas para permitir la medida simultánea de varios parámetros en una misma célula(17).

Los linfocitos T-CD4⁺ tienden a disminuir al avanzar la enfermedad, ya que son el blanco primario del VIH, en tanto que los linfocitos T supresores/citotóxicos (linfocitos T-CD8⁺) no disminuyen e incluso pueden aumentar al comienzo de la infección. El recuento de las poblaciones de linfocitos se determina usualmente por citometría de flujo. Un recuento de linfocitos T-CD4⁺ menor de 500 células por μL , una relación CD4⁺/CD8⁺ menor de 1 y un recuento total de linfocitos menor de 1.500 células/ μL indica un pronóstico pobre para el paciente (10).

En el paciente infectado por el VIH, típicamente el laboratorio informa una relación CD4⁺/CD8⁺ menor que 1. Las modificaciones en el conteo global de leucocitos pueden afectar el conteo absoluto de linfocitos T-CD4⁺, pero el porcentaje no varía. Pacientes infectados por el VIH y un conteo absoluto de linfocitos T-CD4⁺ < 200/mL son clasificados como SIDA por los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos de Norteamérica (CDC) y por la Organización Mundial de la Salud(OMS). Pacientes con un conteo de linfocitos T-CD4⁺ < 200/mL están en riesgo de adquirir infecciones oportunistas y deben iniciar profilaxis(5).

1.5.2 Técnica e interpretación de la carga viral

La viremia plasmática o carga viral del VIH se define como el número de copias de ARN del virus que se encuentra presentes en plasma. Su determinación, junto con la cifra de linfocitos T-CD4⁺ y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral (30).

La cuantificación de la carga viral en el plasma o en las células mononucleares de sangre periférica se puede hacer por tres métodos: RT-PCR (PCR con transcriptasa reversa), bDNA (DNA ramificado) o NASBA (amplificación basada en secuencias de ácidos nucleicos). Estas pruebas son de gran utilidad para monitorear el progreso de la infección por VIH independiente del recuento de linfocitos T-CD4⁺. Los resultados son reportados en copias virales por mililitro de sangre y pueden variar de método a método, por lo cual se recomienda utilizar el mismo método consistentemente. La carga viral tiende a aumentar a medida que el recuento de linfocitos T-CD4⁺ disminuye (10).

1.6 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL

El objetivo del tratamiento antirretroviral es aumentar la duración y calidad de vida del paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La monitorización del tratamiento debe realizarse teniendo en cuenta la progresión clínica, el número y el porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ y la carga viral (CV). En general, la Carga Viral es el marcador más importante a considerar para evaluar la respuesta al tratamiento antirretroviral. Las posibles complicaciones clínicas y los cambios secuenciales en el recuento de linfocitos T-CD4⁺ pueden complementar a la Carga Viral en la evaluación de la respuesta al tratamiento antirretroviral en niños. El éxito del tratamiento antirretroviral depende de la supresión de la replicación viral y de la restauración parcial de la función inmunitaria(4).

1.6.1 Mecanismo de acción de los antirretrovirales

El tratamiento disponible hoy en día para la infección con VIH consiste en una terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por *Highly Active Antiretroviral Therapy*). Esta terapia consiste en combinaciones de al menos tres medicamentos antirretrovirales. Hasta el momento los antirretrovirales disponibles tienen su mecanismo de acción inhibiendo uno de los siguientes cuatro pasos en la replicación viral:

- Bloqueando la enzima transcriptasa reversa, que el virus utiliza para convertir su material genético compuesto por RNA en DNA. Los medicamentos que inhiben este paso son los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (INTR) y los inhibidores de la transcriptasa reversa no análogos de nucleósidos (INNTR)
- Bloqueando la enzima proteasa, que el virus utiliza para clivar (cortar) las proteínas producidas por los genes estructurales para generar las partículas virales infecciosas.
- Inhibiendo la fusión de las membranas de virus y de la célula, mediante la unión del medicamento a la glicoproteína viral gp41 o al correceptor CCRX5, impidiendo por lo tanto la entrada del virus a la célula.
- Bloqueando la enzima integrasa, que el virus utiliza para integrarse al genoma de la célula que invade. Este es el antirretroviral más recientemente aprobado por la FDA (10).

1.6.2 Criterios para el inicio de la terapia antirretroviral en la población infantil

El inicio del tratamiento antirretroviral depende de la edad del paciente pediátrico al momento del diagnóstico y de la clasificación clínica e inmunológica en menores de 13 años de edad, por lo que se consideran tres grupos de edad, sobre los cuales dar una recomendación específica:

- En **niñas y niños menores de 12 meses de edad**, se recomienda Iniciar tratamiento antirretroviral, inmediatamente después de confirmar el diagnóstico de VIH
- En **niñas y niños mayores de 1 año y menores de 5 años de edad**, se sugiere Iniciar tratamiento antirretroviral a todas las niñas y niños infectados con VIH, confirmado independientemente del resultado de linfocitos T-CD4⁺ o de la carga viral
- En **niñas y niños de 5 años de edad o mayores**, se sugiere Iniciar tratamiento antirretroviral en todas las niñas y niños infectados con VIH con recuento de Linfocitos T-CD4⁺ menor o igual a ≤ 500 células/mm³, independientemente del estadio clínico o carga viral (3).

1.6.3 Esquemas de tratamiento para iniciar la terapia antirretroviral en la población infantil

En las niñas y niños con infección por VIH/Sida menores de 13 años de edad, el esquema para iniciar el tratamiento antirretroviral varía de acuerdo con la edad de la niña o el niño, por tanto para iniciar tratamiento antirretroviral se hacen recomendaciones específicas según los siguientes grupos de edad:

- En **niñas y niños mayores de 14 días y menores de 3 años de edad**, se sugiere Iniciar con un régimen basado en Lopinavir/Ritonavir en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir.
- En **niñas y niños de 3 años y menores de 13 años de edad**, se sugiere Iniciar con un régimen basado en un INNTR como Efavirenz y como alternativa Nevirapina en combinación con dos INTRs: Lamivudina en combinación con Zidovudina o Abacavir (3).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- Caracterizar clínica e inmunológicamente niños con diagnóstico de VIH y su correlación con la terapia antirretroviral empleada.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Clasificar inmunológica y clínicamente la población de estudio de acuerdo con los parámetros del CDC 1993.
- Establecer las características sociodemográficas de la población de estudio y su relación con la clasificación clínica e inmunológica de la infección por VIH en la población de estudio.
- Establecer la relación de la biometría hemática y perfil lipídico con la clasificación clínica e inmunológica de la infección por VIH en la población de estudio
- Correlacionar las características clínicas e inmunológicas de la infección por VIH con el tratamiento antirretroviral de la población en estudio.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 ZONA DE ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo con los datos clínicos de los pacientes VIH positivos con edades comprendidas entre 0 y 13 años que son atendidos en una IPS de la ciudad de montería.

3.2 TIPO DE ESTUDIO

Se diseñó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo de corte longitudinal en donde se realizó la caracterización clínica e inmunológica de la población en estudio de acuerdo a los Criterios clínicos e inmunológicos para el diagnóstico de Sida en menores de 13 años establecidos por el CDC, así como su correlación con el tratamiento antirretroviral y determinación de carga viral de la población en estudio.

3.3 ESTRATEGIA METODOLÓGICA:

3.3.1 Población y muestra: En un diseño por conveniencia se seleccionaron 22 pacientes con diagnóstico de VIH que acceden a una IPS de la ciudad de Montería especializada en el manejo integral de pacientes con VIH. Estos pacientes fueron seleccionados sin distinción de sexo y diversa condición social, con infección de VIH por transmisión vertical, con tratamiento antirretroviral y teniendo en cuenta el cumplimiento de requisitos como ser menor de 13 años y que tuvieran un seguimiento mayor o igual a 9 meses para conteo de linfocitos y carga viral.

3.3.2 Consideraciones éticas: El proyecto fue aprobado para su desarrollo por el comité de ética de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de

Córdoba. El proceso de inclusión y participación de los pacientes se realizó en conformidad con las normas nacionales para la investigación en salud (33) y las pautas internacionales para investigaciones médicas en seres humanos(34).

3.3.3 Confidencialidad: A cada voluntario se le asignó un código que va de 1 a 22 y sólo el personal autorizado obtuvo acceso a esta información.

3.3.4 Métodos:

3.3.4.1 Caracterización sociodemográfica de la población de estudio: A partir de los datos suministrados en el consentimiento informado y del sistema de información ODIN, se construyó una base de datos que incluyó datos como edad y sexo. La población de estudio se agrupó de acuerdo a su edad de la siguiente manera:

- Menores de 12 meses
- 12 meses - 3 años
- 4-6 años
- 7-14 años

3.3.4.2 Clasificación clínica de la población en estudio: usando información de la historia clínica de la población en estudio se realizó la clasificación clínica de acuerdo a los criterios establecidos por el CDC (27) que aparecen en la Tabla 1. (Criterios clínicos para el diagnóstico de SIDA para menores de 13 años establecidos por el CDC), agrupando de esta manera a los pacientes en 4 cuatro categorías clínicas: N (asintomático), A (levemente sintomático), B (moderadamente sintomático) y C (gravemente sintomático).

3.3.4.3 Clasificación inmunológica de la población en estudio: En el sistema de información ODIN se encontraron datos de los recuentos de linfocitos y

subpoblaciones linfocitarias, los cuales fueron realizados por la técnica de citometría de flujo en el equipo BECKAM COULTER® FC500. De acuerdo a los recuentos de linfocitos T-CD4⁺ se agruparon a los pacientes en tres categorías (Sin inmunosupresión, Inmunosupresión moderada e Inmunosupresión severa) basadas en la clasificación inmunológica propuesta por el CDC que aparecen en la **Tabla 2** (Clasificación inmunológica para niños menores de 13 años de edad con infección por VIH propuesta por el CDC).

Para el análisis del recuento de subpoblaciones linfocitarias, se tomaron los valores de referencias establecidos por la casa comercial del equipo BECKAM COULTER® FC500 (Tabla 4).

Tabla 4: Valores de referencia de linfocitos y subpoblaciones.

SUBPOBLACIÓN LINFOCITARIA	RECuento BAJO(células/ml)	RECuento NORMAL(células/ml)	RECuento ALTO(células/ml)
L CD3 ⁺	<796	796-2045	>2450
LT CD8 ⁺	<163	163-789	>789
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	<1	1-4	>4

3.3.4.4 Determinación de la carga viral de la población en estudio

En el sistema de información ODIN se encontraron los resultados de carga viral de los pacientes, realizada por la técnica NASBA en el equipo NucliSENS easyQ® que en conjunto con los datos de linfocitos se usaron para la valoración de la respuesta a la terapia antirretroviral de acuerdo a la Guía de manejo antirretroviral de las personas con VIH (35). Los valores de referencia de carga viral usados fueron los siguientes: No detectable, Baja (<5000 copias/ml), Moderada (5001-30000 copias/ml) y Alta (>30000 copias/ml).

Con los datos del recuento de linfocitos y subpoblaciones (CD4⁺, CD8⁺ y relación CD4⁺/CD8⁺) y los recuentos de cargas virales, se construyó una base de datos para facilitar el análisis.

3.3.4.5 Biometría Hemática y Perfil Lipídico

Del sistema ODIN se tomaron los datos de los cuadros hemáticos y los resultados del primer y último perfil lipídico (triglicéridos y colesterol total) realizados a los pacientes por el equipo MINDRAY BC-2800 y A15-BioSystems respectivamente. Cada parámetro se clasificó como alto, bajo o normal de acuerdo a los valores de referencia establecidos por la casa comercial de cada equipo como se muestra en la **Tabla 5** y se construyó una base de datos con estos resultados para así facilitar su estudio y poder establecer la relación de la biometría hemática y perfil lipídico con la clasificación clínica e inmunológica de la infección por VIH en la población de estudio.

Tabla 5. Valores de referencia del cuadro hemático y perfil lipídico

PARÁMETRO	BAJO	NORMAL	ALTO
ERITROCITOS	< 3 X 10 ⁶ /μl	3X 10 ⁶ /μl - 5 X 10 ⁶ /μl	>5 X 10 ⁶ /μl
HEMOGLOBINA	<11g/dl	11g/dl - 16g/Dl	>16 g/dl
HEMATOCRITO	<37 %	37% - 54 %	>54g/dl
LEUCOCITOS	<4000mm ³	4000-10000mm ³	>10000mm ³
PLAQUETAS	<150000mm ³	150000 - 450000mm ³	>450000mm ³
TRIGLICÉRIDOS	<35 mg/dl (<10 AÑOS) O <40 mg/dl (>10 AÑOS)	35 - 135 mg/dl (<10 AÑOS) O 40 - 135 mg/dl (>10 AÑOS)	>135 mg/dl
COLESTEROL TOTAL	<70 mg/dl	70mg/dl - 199mg/dl	>200mg/dl

3.3.4.6 Esquemas de tratamiento antirretroviral: Los niños seleccionados para el estudio fueron clasificados retrospectivamente en 2 grupos en función del esquema de tratamiento antirretroviral suministrado (Tabla 6).

Tabla 6. Esquemas de tratamiento antirretroviral suministrados a la población en estudio.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRETROVIRAL	
1	LAMIVUDINA / ZIDOVUDINA, LOPINAVIR / RITONAVIR
2	ABACAVIR /LAMIVUDINA, LOPINAVIR / RITONAVIR

La valoración de tratamiento antirretroviral se realizó teniendo en cuenta los resultados del conteo de linfocitos y subpoblaciones, carga viral, biometría hemática y perfil lipídico de la población en estudio. Para las variables con distribución no normal (Linfocitos T-CD4⁺, Linfocitos T-CD8⁺, Carga viral y recuento de Leucocitos) se determinaron los puntajes promedios para cada seguimiento mediante el test de Wilcoxon y el test de Kruskal-Wallis, y se compararon para establecer si había diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos. Por el contrario para las variables con distribución normal (Relación CD4⁺/CD8⁺, recuento de Eritrocitos y Plaquetas, Hemoglobina, Hematocrito, Colesterol total y Triglicéridos) se hizo comparación de medias por la prueba t-Student.

3.4 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

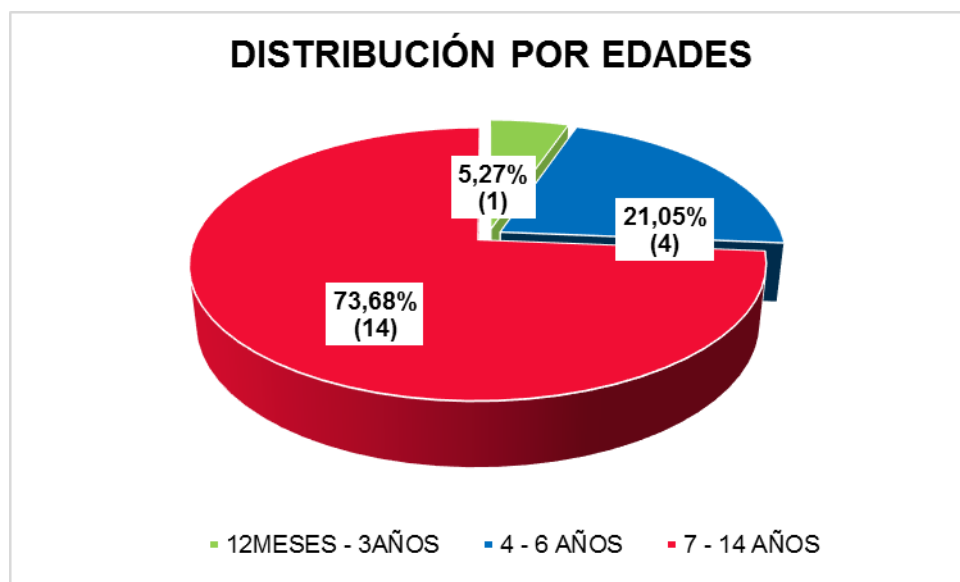
Los datos obtenidos de las variables cuantitativas, se analizaron a través de métodos descriptivos, estimando el promedio de cada variable y el promedio general. Todos los datos obtenidos se procesaron mediante el paquete estadístico SAS versión 8 y los resultados se presentaron en forma de gráficas y tablas de distribución de frecuencia.

4. RESULTADOS

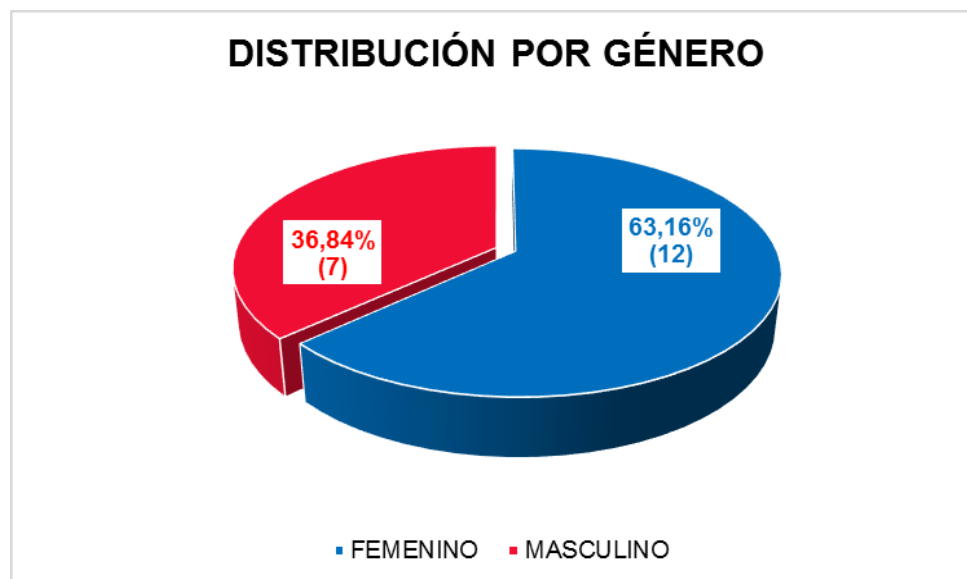
Inicialmente ingresaron al estudio un total 22 pacientes pero por incumplimiento en los criterios de inclusión y ausencia de algunos datos de laboratorio, se determinó realizar el estudio sobre un total de 19 pacientes.

4.1 CARACTERIZACIÓN SOCIODEMOGRÁFICA DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para la caracterización demográfica los pacientes estudiados fueron clasificados de acuerdo a la edad y el género, encontrándose mayor población con edades comprendidas entre los 7 y 14 años y predominio del género femenino en la población de estudio. La **Gráfica 1** se muestra la distribución del VIH según los rangos de edades en los que fueron clasificados los pacientes, mientras que la **Gráfica 2** nos proporciona la distribución del VIH según el género (femenino o masculino) en la población de estudio.



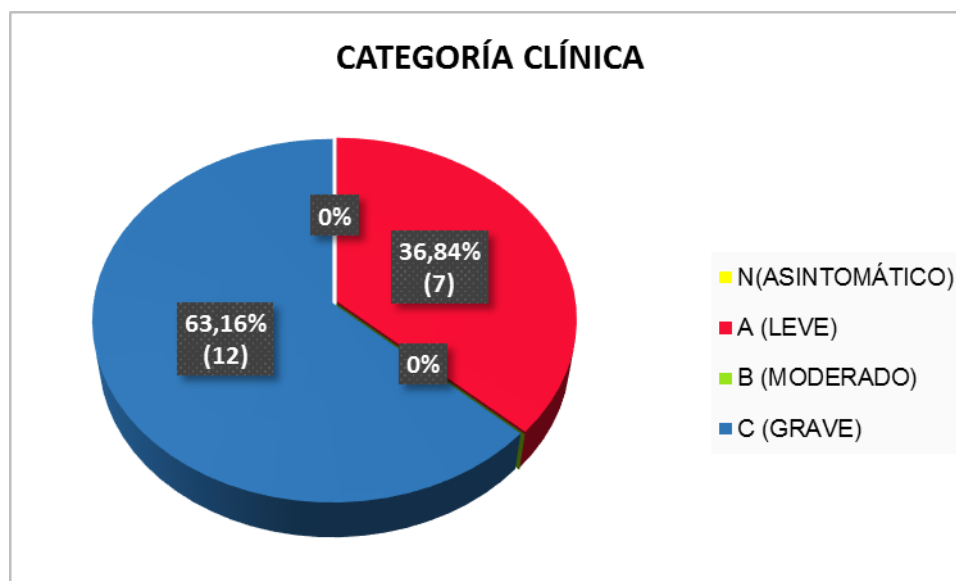
Gráfica 1. Distribución por edades en la población de estudio



Gráfica 2. Distribución por género en la población de estudio

4.2 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

La población de estudio se agrupó de acuerdo a la sintomatología en las categorías clínicas propuestas por el CDC como se observa en la Grafica 3.



Gráfica 3. Distribucion según la categoria clinica de la infección por el VIH en la poblacion de estudio

4.3 CLASIFICACIÓN INMUNOLÓGICA DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO

De acuerdo al porcentaje de Linfocitos T-CD4⁺ se realizó la clasificación inmunológica de los pacientes, con esta se evidencio la presencia o ausencia de inmunosupresión en la población de estudio, y se determinó que en más del 70% de la población no se presentó evidencia de supresión inmunológica como lo muestra la Tabla 7.

Tabla 7. Clasificación inmunológica de la población en estudio durante los 3 seguimientos

CATEGORÍA INMUNOLÓGICA	LINFOCITOS T-CD4 ⁺					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
Sin Supresión	16	84,21	14	73,68	15	78,95
Supresión Leve	2	10,52	4	21,05	4	21,05
Supresión Grave	1	5,27	1	5,27	0	0
TOTAL	19	100	19	100	19	100

4.3.1 Subpoblaciones linfocitarias

A los pacientes estudiados se les evaluó los niveles de linfocitos T- CD8⁺ (**Tabla 8**) y relación CD4⁺/CD8⁺ (**Tabla 9**) como parte del estudio inmunológico y como parámetro para medir la eficacia de los tratamientos antirretrovirales.

Tabla 8. Niveles de Linfocitos T-CD8⁺ en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

LINFOCITOS CD8 ⁺	SEGUIMIENTOS					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	0	0	0	0	0	0
NORMAL	5	26,31	8	42,10	6	31,32
ALTO	14	73,69	11	57,90	13	68,42
TOTAL	19	100	19	100	19	100

Tabla 9. Relación Linfocitos CD4⁺/CD8⁺ en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

RELACIÓN LINFOCITOS CD4 ⁺ /CD8 ⁺	SEGUIMIENTOS					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	5	26,31	6	31,42	6	31,42
NORMAL	14	73,69	13	68,42	13	68,42
ALTO	0	0	0	0	0	0
TOTAL	19	100	19	100	19	100

4.4 DETERMINACIÓN DE LA CARGA VIRAL

Los resultados del seguimiento de los niveles de carga viral en la población de estudio visualizan en la **Tabla 10.**

Tabla 10. Seguimiento de los niveles de carga viral en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados.

CARGA VIRAL	SEGUIMIENTO					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
NO DETECTABLE	8	42,10	14	73,68	13	68,42
BAJOS	9	47,37	4	21,05	5	26,31
MEDIO	0	0	0	0	1	5,27
ALTOS	2	10,53	1	5,27	0	0
TOTAL	19	100	19	100	19	100

4.5 BIOMETRÍA HEMÁTICA Y PERFIL LIPÍDICO

4.5.1 Cuadro Hemático

Los parámetros evaluados del cuadro hemático fueron: Recuento de Eritrocitos (**Tabla 11**), Hemoglobina (**Tabla 12**), Hematocrito (**Tabla 13**), Recuento de Leucocitos (**Tabla 14**) y recuento de Plaquetas (**Tabla 15**); esta evaluación se realizó en tres momentos del seguimiento y resulta importante aclarar que en el último seguimiento solo se contaron con los resultados de 18 pacientes.

Tabla 11. Recuento de eritrocitos en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

RECUE TO DE ERITROCITOS	SEGUIMIENTO					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	0	0	0	0	0	0
NORMAL	19	100	19	100	17	94,45
ALTO	0	0	0	0	1	5,55
TOTAL	19	100	19	100	18	100

Tabla 12. Hemoglobina en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

HEMOGLOBINA	SEGUIMIENTO					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	11	57,90	4	21,05	1	5,55
NORMAL	8	42,10	15	78,95	17	94,45
ALTO	0	0	0	0	0	0
TOTAL	19	100	19	100	18	100

Tabla 13. Hematocrito en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

HEMATOCRITO	SEGUIMIENTO					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	16	84,81	11	57,90	5	27,78
NORMAL	3	15,79	8	42,10	13	72,22
ALTO	0	0	0	0	0	0
TOTAL	19	100	19	100	18	100

Tabla 14. Recuento de leucocitos en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

RECuento DE LEUCOCITOS	SEGUIMIENTO					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	0	0	0	0	0	0
NORMAL	16	83,33	17	89,47	16	88,89
ALTO	3	15,79	2	10,53	2	11,11
TOTAL	19	100	19	100	18	100

Tabla 15. Recuento de plaquetas en la población de estudio durante los 3 seguimientos realizados

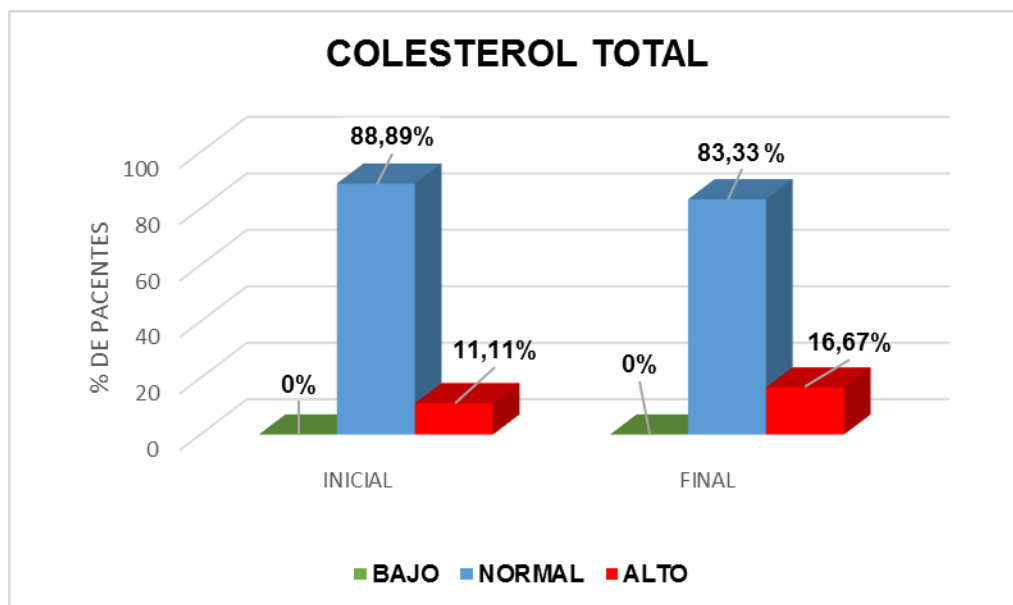
RECUETO DE PLAQUETAS	SEGUIMIENTO					
	1		2		3	
	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES	N° DE PACIENTES	% DE PACIENTES
BAJO	0	0	0	0	0	0
NORMAL	17	89,47	17	89,47	17	94,45
ALTO	2	10,53	2	10,53	1	5,55
TOTAL	19	100	19	100	18	100

4.5.2 Perfil Lipídico

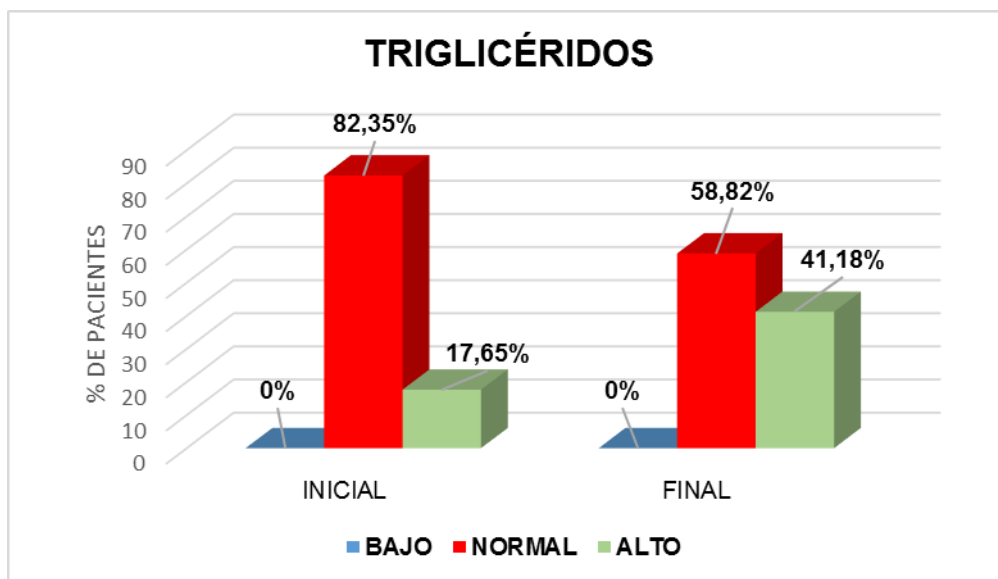
Solo se valoraron los niveles de Colesterol total (**Gráfica 4**) y de Triglicéridos (**Gráfica 5**) en la población de estudio como parámetros para evaluar el efecto adverso de los tratamientos antirretrovirales. Se seleccionaron los resultados del primer perfil Lipídico realizado al momento de iniciar el tratamiento y del último perfil reportado en sus seguimientos por parte del laboratorio. Solo se contó con la información de 18 de los pacientes que participaron en el estudio.

4.6 ESQUEMAS DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

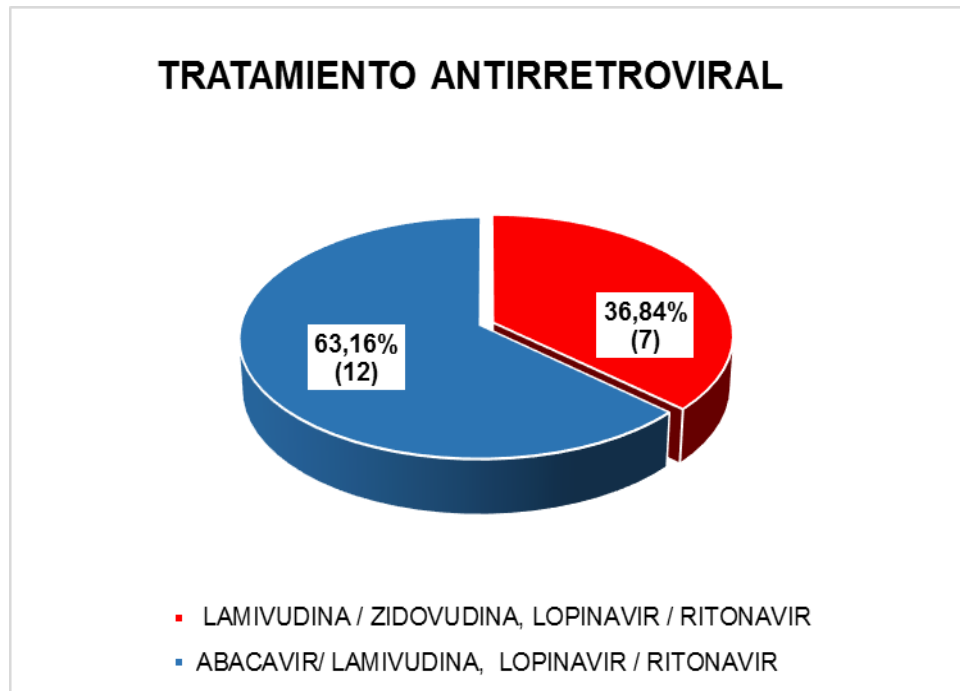
En los 19 pacientes evaluados solo se diferenciaron 2 tipos de tratamiento antirretroviral suministrados, dichos esquemas solo diferían en un fármaco. La **Grafica 6** nos muestra la distribución de estos dos esquemas de tratamiento suministrados en la población de estudio.



Gráfica 4. Niveles de Colesterol Total en la población de estudio



Gráfica 5. Niveles de Triglicéridos en la población de estudio



Gráfica 6. Distribución de esquemas de tratamiento antirretroviral en la población de estudio

Los pacientes fueron agrupados en función del tratamiento empleado para realizar una comparación entre la efectividad según marcadores inmunológicos y virológicos durante los tres seguimientos, de igual forma se compararon de acuerdo a la biometría hemática y perfil lipídico para establecer si había alguna alteración en los pacientes por efecto secundario al uso de estos fármacos. En la **Tabla 16** se muestran los puntajes promedios para cada seguimiento de las variables con distribución no normal, y la **Tabla 17** muestra las medias obtenidas de las variables con distribución normal. La comparación de las variables mediante el test de Wilcoxon, el test de Kruskal-Wallis y la prueba t de Student, no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($P > 0,05$).

Tabla 16. Puntajes promedios de las variables obtenidas por el test de Wilcoxon según el esquema de Tratamiento

PARAMETRO/ SEGUIMIENTO		PUNTUACIONES PROMEDIO	
		TRATAMIENTO 1	TRATAMIENTO 2
LINFOCITOS CD4 ⁺	1	11.285714	9.250000
	2	10.142857	9.916667
	3	9.000000	10.583333
LINFOCITOS CD8 ⁺	1	8.571429	10.833333
	2	10.0	10.0
	3	12.571429	8.500000
RELACIÓN CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1	1.163	1.2663
	2	1.1766	1.2204
	3	1.1766	1.2563
CARGA VIRAL	1	7.357143	11.541667
	2	8.857143	10.666667
	3	8.785714	10.708333
RECuento DE LEUCOCITOS	1	7.857143	10.545455
	2	6.857143	11.833333
	3	8.857143	10.666667

TRATAMIENTO 1: LAMIVUDINA / ZIDOVUDINA, LOPINAVIR / RITONAVIR

TRATAMIENTO 2: ABACAVIR /LAMIVUDINA, LOPINAVIR / RITONAVIR

Tabla 17. Medias de las variables normales obtenidas por la prueba t de Student según el esquema de Tratamiento

PARAMETRO/ SEGUIMIENTO		MEDIAS	
		TRATAMIENTO 1	TRATAMIENTO 2
RECuento DE ERITROCITOS	1	4.9864	4.0745
	2	5.3146	4.3367
	3	4.5289	4.425
HEMOGLOBINA	1	10.434	11.17
	2	10.48	11.925
	3	11.4	12.075
HEMATOCRITO	1	32.5	33.527
	2	32.6	36.225
	3	34.757	37.358
RECuento DE PLAQUETAS	1	299686	307636
	2	304700	328917
	3	299186	326083
TRIGLICÉRIDOS	1	100.2	126.36
	2	111.86	121.73
COLESTEROL TOTAL	1	153.5	155.27
	2	163.43	169.36

TRATAMIENTO 1: LAMIVUDINA / ZIDOVUDINA, LOPINAVIR / RITONAVIR

TRATAMIENTO 2: ABACAVIR /LAMIVUDINA, LOPINAVIR / RITONAVIR

5. DISCUSIÓN

La pandemia por VIH/SIDA ha generado numerosas pérdidas humanas, deterioro de la calidad de vida de millones de personas, consecuencias económicas negativas derivadas del incremento de los recursos necesarios para la atención en salud y de la incapacidad y muerte de miles de personas en edad productiva, lo que sitúan como uno de los mayores desafíos para la humanidad (29). Es por esto que es necesario realizar un adecuado diagnóstico, seguimiento y manejo de los pacientes infectados por el VIH y es el laboratorio clínico quien juega un papel fundamental en el diagnóstico y en el seguimiento de la población afectada.

Dentro de las características generales de la población de estudio resalta que el 63,16% de la población pertenecían al género femenino y el 36,80 al género masculino. El 73,68% de la población se encontraba en un rango de edad entre los 7-14 años y el 100% de la población recibía tratamiento antirretroviral.

En Colombia, desde 1983 a 2012 ha predominado el género masculino con el 74% de pacientes positivos para VIH (6), esto no coincide con los datos hallados en este estudio ya que el 63,16% de los infectados pertenecían al género femenino.

Todo paciente diagnosticado con VIH es clasificado clínica e inmunológicamente, en Colombia para la clasificación clínica de niños menores de 13 años se utiliza la clasificación propuesta por el CDC (29) la cual establece cuatro categorías clínicas (**Tabla 1**). Es necesario aclarar que una vez se clasifique a un paciente, no es posible reclasificarlo posteriormente en otra categoría anterior; así, para dar más claridad, se cumple que: $A \rightarrow B \rightarrow C$, más nunca: $A \leftarrow B \leftarrow C$. Es decir, que una vez un paciente ha sido clasificado como categoría C, permanecerá siempre en esta categoría sin importar si su situación clínica mejora en un momento dado (10). En este estudio la categoría predominante fue la C (gravemente sintomático) con un 63,12% de la población, seguida de la categoría A (levemente sintomático) con un 36,84% de la población de estudio, esto concuerda con lo

descrito por varios autores en el sentido de que la infección por VIH progresa más rápidamente hacia el SIDA en la población infantil (36).

La determinación del número y porcentaje de linfocitos T-CD4⁺ es un parámetro indispensable en la atención médica a los pacientes infectados por VIH, se emplea para estadificar la infección y como guía en la toma de conducta clínica (5).

El estado inmunitario de un niño o un adulto infectado por el VIH puede evaluarse midiendo la cifra absoluta (por mm³) o el porcentaje de linfocitos T-CD4⁺; se considera que ésta es la manera corriente de evaluar y definir la gravedad de la inmunodeficiencia relacionada con el VIH (28). El CDC propone tres categorías inmunológicas basadas en el recuento de linfocitos T-CD4⁺ (27) estas se muestran en la **Tabla 2**. Los niveles de linfocitos T-CD4⁺ de los niños con VIH para que sean inmunocompetentes deben estar dentro de los siguientes rangos: >1.000-1.499 para el grupo etario de 1-6 años y >500-999 para el de 7-12 años(37). En este estudio durante el primer seguimiento el 84,21% de la población no presentó inmunosupresión y solo el 5,27% de la población tenía una inmunosupresión severa. Para el último seguimiento el 78,95% de la población se mantuvo sin inmunosupresión y solo el 21,05% presentó una leve inmunosupresión (**Tabla 7**). A pesar de que el 100% de la población no fue clasificada como niños sin evidencia de supresión según los criterios del CDC, es importante que para el último seguimiento se observaron niveles de CD4⁺ normales en el 78,95% de la población, considerándose a estos inmunocompetentes y demostrando que estaban respondiendo a los tratamientos antirretrovirales. Tanto los linfocitos T-CD4⁺ como los CD8⁺ juegan un papel fundamental en la respuesta inmunitaria contra el VIH pero es sabido que los linfocitos T-CD4⁺ tienden a disminuir al avanzar la enfermedad, ya que son el blanco primario del VIH, en tanto que los linfocitos T-CD8⁺ no disminuyen sino que incluso pueden aumentar durante de la infección(10). En este estudio el porcentaje de niños con niveles de linfocitos T-CD8⁺ altos fue de 73,69%, 57,90% y 68,42% para cada uno de los tres seguimientos realizados respectivamente. La

relación de células $CD4^+/CD8^+$, es otro parámetro ampliamente usado, invirtiéndose la relación $CD4^+/CD8^+$ conforme la enfermedad progresa. En individuos seronegativos el valor de la relación $CD4^+/CD8^+$ es mayor de 2, llegando a valores tan bajos como 0,5 en individuos en estadio de SIDA. Respecto a este parámetro se encontró que el 68,42% de la población permaneció con niveles normales de relación $CD4^+/CD8^+$ y solo un 31,42% mostro una relación $CD4^+/CD8^+$ disminuida. Todo esto nos indica que para el ultimo seguimiento de acuerdo a los niveles de linfocitos T- $CD4^+$ no se encontró ningún paciente con inmunosupresión severa y que los niveles de linfocitos T $CD8^+$ fueron siempre más altos en la mayoría de la población estudiada durante los tres seguimientos; resultados similares fueron reportados en estudios realizados en niños con VIH, en donde la población infantil estudiada no presuntó inmunosupresión y sus niveles de linfocitos T- $CD8^+$ estaban por encima del valor normal(37, 38).

El predominio de mayor porcentajes de niños con recuentos de linfocitos T- $CD8^+$ elevados puede explicarse por la destrucción importante y mantenida de linfocitos T- $CD4^+$, que ocasiona una activación linfocitaria que está presente en todos los estadios de la infección. El sistema inmune no reconoce una disminución específica de los linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$, sino que regula la homeostasis de las linfocitos T reconociendo alteraciones en el número total de linfocitos T. Así, una respuesta a una disminución selectiva de linfocitos T $CD4^+$ o $CD8^+$ produce un incremento de los linfocitos T y dado que se pierden selectivamente los linfocitos T- $CD4^+$ la reposición con linfocitos T $CD3^+$ producirá una acumulación selectiva de linfocitos T $CD8^+$. Además, debido a la sobrecarga antigénica que supone la replicación crónica y masiva del VIH, los clones de linfocitos T- $CD8^+$ se encuentran en un proceso de activación y proliferación continua (39).

La viremia plasmática o carga viral del VIH se define como el número de copias de ARN del virus que se encuentra presentes en plasma. Su determinación, junto

con la cifra de linfocitos T-CD4⁺ y la situación clínica del paciente, se emplea para establecer las decisiones terapéuticas y para la monitorización del tratamiento antirretroviral(32). Una vez instaurado el tratamiento antirretroviral, su objetivo será reducir los niveles de carga viral, esta debe reducirse hasta niveles no detectables en un período de tres a seis meses tras el inicio de la terapia anti-VIH (40). Se considera que hay un fracaso virológico cuando la carga viral es detectable a las 24 semanas de comenzado el tratamiento antirretroviral, o si tras alcanzar la indetectabilidad ésta vuelve a ser detectable en dos determinación consecutivas separados en al menos un mes(30). Este estudio mostro que en un alto porcentaje de los pacientes se cumplió el objetivo de reducir los niveles de carga viral, ya que para el primer seguimiento solo el 42,10% de la población tenia niveles de carga viral no detectables, luego en el segundo seguimiento esta cifra aumento al 73,68% de la población y solo un 5,27% tenía nivel altos. Para el tercer seguimiento se encontró un 68,42% de la población con carga no detectable y el 26, 31% con niveles bajos. Esto sugiere que gran parte de la población para el ultimo seguimiento habría logrado disminuir y mantener sus niveles de carga viral en no detectable, estos resultados coinciden con los reportados por Porto-Espinoza y col, 2008 (37) y Salvador Resino 2007 (41), quienes reportaron en sus estudios carga viral inicialmente indetectable en un bajo porcentaje de niños con tratamiento antirretroviral y con el tiempo a medida que se seguía evaluando la carga viral, aumentaba el porcentaje de niños con carga viral baja o indetectable.

Es evidente que en este estudio durante el seguimiento numero dos se logró tener la más alta población (73,68%) con niveles de carga viral indetectables y que luego para el tercer seguimiento ese porcentaje disminuyo, más sin embargo se nota que la población que dejo de ser indetectable paso a tener niveles bajos de carga viral, esto se podría explicar debido a que en los pacientes con carga viral controlada se ha observado ocasionalmente brotes transitorios de viremia de bajo nivel (blips) que vuelve espontáneamente a ser indetectable sin ningún cambio en el tratamiento. Se desconoce la patogenia de los blips; aunque diversos estudios sugieren que un pequeño porcentaje de pacientes pueden

desarrollar fracaso virológico con aparición de mutaciones de resistencia, en general, no los relacionan con fracaso virológico (30).

Desde la introducción de la terapia antirretroviral altamente activa (TARGA) contra el VIH, se ha reducido el índice de morbi-mortalidad, mejorando la calidad de vida de los pacientes al disminuir el riesgo de infecciones oportunistas y evitando la progresión a Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), ya que se ha logrado disminuir las concentraciones plasmáticas del RNA viral con el subsecuente incremento de linfocitos T-CD4 circulantes, transformando una enfermedad aguda amenazante en una enfermedad crónica manejable (42). Sin embargo, la utilización del TARGA asocia importantes inconvenientes que pueden disminuir considerablemente su eficacia con el tiempo, entre los que cabe destacar el desarrollo de resistencias, la dificultad en el cumplimiento terapéutico y la gran toxicidad que producen los fármacos(43). Los niños infectados con el VIH conllevan un reto importante en esta área, ya que seguramente vivirán más tiempo con la infección y con su terapia. Dentro de los efectos secundarios por el uso de TARGA se han descrito alteraciones del metabolismo de los lípidos sanguíneos en diversos estudios con población infantil (44, 45). La dislipidemia es una alteración presente en la infección por el VIH, ya que en el curso de la infección, en la etapa precoz asintomática desde el punto de vista clínico, aparecen niveles bajos de HDL, seguidos de niveles bajos de LDL. Posteriormente, de manera tardía en el curso de la infección, los niveles de triacilglicéridos van ascendiendo. Estos cambios son proporcionales al descenso de linfocitos T-CD4, que refleja la severidad de la infección(46). Sin duda, el tratamiento antirretroviral está asociado a una marcada elevación de las VLDL, Triglicéridos, y disminución de las HDL(47). En este estudio en relación con la concentración del colesterol total, se encontraron valores normales en el mayor porcentaje de la población (88,89% y 83,33%) en los dos seguimientos realizados. Aunque los niveles de colesterol total se mantenían dentro de los rangos normales establecidos para esta población, las concentraciones plasmáticas de triglicéridos variaron ya que inicialmente 17,65% de la población presentó valores elevados en el primer seguimiento, pero para el segundo

seguimiento este porcentaje subió a un 41,18% de la población. Este aumento de la concentración de triglicéridos en la población puede ser atribuible al uso de los antirretrovirales debido a sus efectos secundarios. Esta hipertrigliceridemia encontrada coincide con resultados reportados por López P. y Col. 2009 (44), quienes demostraron en su estudio niveles elevados de triglicéridos en un 44,4% de niños con infección por VIH y por Villalobos y Col. 2013 (48) que reportaron aumentos en los niveles de triglicéridos en población infantil con VIH que recibía TARGA.

Otra forma de explicar la hipertrigliceridemia es porque la infección del VIH puede aumentar los triglicéridos plasmáticos por una disminución del aclaramiento de las lipoproteínas circulantes, resultado de una actividad reducida de la lipoproteín lipasa (LPL) o por una estimulación de la síntesis hepática de lípidos a través bien del incremento en la síntesis de ácidos grasos o de la reesterificación de los ácidos grasos derivados de la lipólisis. Las citocinas, proteínas solubles segregadas por células inmunes activadas y mediadoras de la respuesta inflamatoria frente a la infección, son las responsables de estas alteraciones, fundamentalmente factor de necrosis tumoral (TNF), interleukina-1 (IL-1) e interferones (49).

En los pacientes con VIH se han descrito diversas alteraciones a nivel hematológico, la anemia es la anormalidad hematológica más frecuente en estos pacientes, está correlacionada con un incremento de la mortalidad, siendo un factor independiente del recuento de los linfocitos T-CD4⁺ y de la carga viral otros cambios incluyen: Leucopenia, Linfopenia y Trombocitopenia (11). Estas alteraciones pueden ser causadas ya sea por el propio virus o por efectos secundarios de los antirretrovirales.

El mayor porcentaje de pacientes descritos en este estudio no presentaron alteraciones hematológicas para el último seguimiento realizado. Inicialmente el 42,10% presentó hemoglobina baja y un 84,81% hematocrito disminuido, pero para el tercer seguimiento ya el 94,45% y 72,22% de la población presentaron valores normales de hemoglobina y hematocrito respectivamente. Esto se debe

a que los pacientes son tratados de acuerdo a la etiología de la anemia, aumentando así sus niveles de hemoglobina. En cuanto al recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas no se evidenciaron conteos bajos en ningún de los pacientes durante los tres seguimientos realizados.

En la actualidad el tratamiento antirretroviral en niños está basado en la combinación de tres o más fármacos antirretrovirales. Generalmente se utilizan la combinación de dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) asociados un inhibidor de la transcriptasa no análogo de los nucleósidos (ITINN) o a un inhibidor de las proteasa (50), esto coincide con los esquemas de tratamientos suministrados a la población de estudio, los cuales se basaron en el uso de dos ITIAN mas un inhibidor de la proteasa. El esquema de tratamiento más empleado fue Abacavir /Lamivudina + Lopinavir / Ritonavir, suministrado en el 63,15% de la población .La comparación entre la efectividad de los dos esquemas de tratamiento empleados no evidencio diferencias estadísticamente significativas, mostrando que ambos esquemas funcionaban adecuadamente. Tampoco se evidenció relación ente el aumento de los triglicéridos y el uso de uno de los dos esquemas de tratamiento antirretroviral suministrados en la población de estudio.

6. CONCLUSIÓN

Al finalizar el estudio se pudo concluir que el género femenino y la población con edades comprendidas entre 7-14 años fueron los grupos más afectados por el VIH.

De acuerdo a los marcadores inmunológicos los pacientes evaluados no presentaron inmunosupresión severa y la mayoría de la población de estudio logró disminuir sus niveles de carga viral a no detectables al finalizar los seguimientos, dando así cumplimiento al objetivo de la terapia antirretroviral.

La población que presento alteraciones a nivel hematológico en el primer seguimiento logró evolucionar satisfactoriamente, lográndose que al finalizar los seguimientos no se evidenciaron alteraciones a nivel hemático en el mayor porcentaje de la población en estudio.

En cuanto a los niveles de colesterol total no se evidenciaron grandes variaciones entre los dos seguimientos realizados a la población. Por el contrario los niveles de triglicéridos aumentaron en un considerable porcentaje de la población en estudio en el último seguimiento.

La población de estudio fue tratada usando fármacos antirretrovirales basados en la combinación de dos ITIAN y un inhibidor de proteasa, predominado el uso de del esquema Abacavir /Lamivudina + Lopinavir / Ritonavir. La comparación entre la efectividad de los dos esquemas de tratamiento empleados no evidenció diferencias estadísticamente significativas, mostrando que ambos esquemas funcionaban adecuadamente.

7. RECOMENDACIONES

- En este tipo de estudio es recomendable ampliar el tamaño de la muestra y el número de seguimientos a los pacientes para así obtener resultados más favorables.
- Se recomienda indagar las causas y trascendencias de la alteración a nivel lipídico que se presentó en un porcentaje de los pacientes.
- Para la población en la que no se cumplió totalmente el objetivo del tratamiento se recomienda investigar la posible resistencia a la terapia antirretroviral.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sardiñas Ponce R. Actualización sobre el virus de inmunodeficiencia humana y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida: sus implicaciones para el uso clínico. Medisur. 2010;8(3):33-9.
2. ONUSIDA. Estadísticas mundiales sobre el VIH.Hoja informativa. 2015:Disponible en: <http://www.unaids.org/es/resources/campaigns/HowAIDSchangedeverything/factsheet> [Consultado Abril de 2016].
3. Ministerio de Salud y Protección Social.Guía de Práctica Clínica (GPC) basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad.Colombia. 2014.
4. Resino S, Bellón JM, Gurbindo D, Ramos JT, León JA, Muñoz-Fernández MÁ. Respuesta al tratamiento antirretroviral en niños infectados verticalmente por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Medicina clínica. 2002;119(19):725-9.
5. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Pérez Lastre JE, Cañete Villafranca R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. Revista Cubana de Medicina. 2013;52:118-27.
6. Dirección de Promoción y Prevención, Grupo de salud sexual y Reproductiva, Ministerio de salud y protección social. Boletín Epidemiológico, Situación del VIH/SIDA Colombia 2013. Bogotá, D.C., Octubre de 2013. P 1-9.
7. Pública MdS. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-SIDA). Guías para diagnóstico, tratamiento antirretroviral y monitorización adultos y embarazadas. OPS/OMS Montevideo; 2006.
8. Dirección general de epidemiología SdS. . México, Distrito Federal 2012.
9. Enrique. IC. La infección por el VIH/SIDA. La Habana.:P 1-17.
- 10.Pereira JCT, Montoya AIT. Estudio del paciente con infección por VIH. Medicina & Laboratorio. 2008;14:11-42.
- 11.Abeigón EN, Motilla AS. La anemia en pacientes portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). 2010;Vol. 3

12. Martínez LA, Nevot MÁL, Martínez AS, Rodríguez-Granger J. Inmunopatogénesis de la infección por el VIH.
13. MORALES DLGR, VILLAR MLPS. RESPUESTA INMUNE AL VIH. 2007.
14. Alcamí J, Coiras M. Immunopathogenesis of HIV infection. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2011 Mar;29(3):216-26. PubMed PMID: 21388715. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
15. Soto Ramírez LE. Mecanismos patogénicos de la infección por VIH. Revista de investigación clínica. 2004;56:143-52.
16. Codina C, Martín M, Ibarra O. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Farmacia hospitalaria 2nda edicion Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. 2001.
17. Argüelles AR. Aspectos inmunológicos en la infección por VIH/SIDA. 2009.
18. Castillo JAL. Infección-enfermedad por VIH/SIDA. Medisan. 2004;8(4):49-63.
19. Mogensen TH, Melchjorsen J, Larsen CS, Paludan SR. Innate immune recognition and activation during HIV infection. Retrovirology. 2010;7:2-19. PubMed PMID: 20569472. Pubmed Central PMCID: 2904714.
20. Aliaga Martínez L, Nevot L. Inmunopatogénesis del HIV.
21. Infecciosas SAdE. La infección por el VIH: Guía Práctica: FJ Caballero Granado; 2003.
22. Fevrier M, Dorgham K, Rebollo A. CD4+ T cell depletion in human immunodeficiency virus (HIV) infection: role of apoptosis. Viruses. 2011 May;3(5):586-612. PubMed PMID: 21994747. Pubmed Central PMCID: 3185763.
23. McCune JM. The dynamics of CD4+ T-cell depletion in HIV disease. Nature. 2001;410(6831):974-9.
24. Catalfamo M, Le Saout C, Lane HC. The role of cytokines in the pathogenesis and treatment of HIV infection. Cytokine & growth factor reviews. 2012 Aug-Oct;23(4-5):207-14. PubMed PMID: 22738931. Pubmed Central PMCID: 3726258.

25. León-Leal J, González-Faraco J, Pacheco Y, Leal M. La infección por VIH en la infancia y la adolescencia: avances biomédicos y resistencias sociales. *PediatríaIntegral*. 2014:161-70.
26. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Annals of internal medicine*. 1996;124(7):654-63.
27. Caldwell MB, Oxtoby MJ, Simonds RJ, Lou Lindegren M, Rogers MF. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports*. 1994.
28. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Definición de la OMS de caso de infección por el vih a efectos de vigilancia y revisión de la estadificación clínica y de la clasificación Inmunológica de la enfermedad relacionada con el vih en adultos y niños. Washington, 2009. P 15-16-17-18.
29. Grupo Enfermedades Transmisibles, Equipo de Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), Instituto Nacional de Salud. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública VIH – SIDA. Colombia, 2015. .
30. Garcia F, Alvarez M, Bernal C, Chueca N, Guillot V. Laboratory diagnosis of HIV infection, viral tropism and resistance to antiretrovirals. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2011 Apr;29(4):297-307. PubMed PMID: 21345534. Diagnostico de laboratorio de la infeccion por el VIH, del tropismo viral y de las resistencias a los antirretrovirales.
31. Khalsa AM. Preventive counseling, screening, and therapy for the patient with newly diagnosed HIV infection. *Am Fam Physician*. 2006;73(2):271-80.
32. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2016). *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 2016:14-5.
33. Ministerio de Salud. Resolución N° 008430. República de Colombia, 4 de octubre de 1993.

34. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Francia: Asamblea General Edimburgo, Escocia. 2000.
35. Soto L, Quiroz L. Guía de manejo antiretroviral de las personas con VIH. México: Secretaría de Salud; 2008.
36. Ortiz ZR, González AR, López MTR, Muñoz CA. Situaciones clínicas importantes en niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). *Iatreia*. 2006;19(2):172-88.
37. Porto-Espinoza L, Moronta R, Cuadra-Sánchez C, Callejas-Valero D, Costa-León L, Monsalve-Castillo F, et al. Carga viral en pacientes pediátricos VIH positivos con terapia antirretroviral. *Revista médica de Chile*. 2008;136(8):1021-6.
38. Moronta R, Porto L, Cuadra-Sánchez C, Lleras A, Villalobos H, Araujo M, et al. Determinación de linfocitos T CD4 y CD8 en niños VIH positivos con terapia antirretroviral VITAE Academia Biomédica Digital. 2006 (26).
39. González I, Gil L, Molina R, González A, Toledo ME, Díaz-Jidy M, et al. Características inmunológicas de los niños infectados por vía vertical con el VIH: estudio de casos y controles. *Revista de investigación clínica*. 2005;57(4):498-504.
40. CARTER, Michael. CD4, carga viral y otras pruebas. 2010.
41. Resino, S., Bellón, J. M., León, J. A., Resino, R., & Muñoz-Fernández, M. Á. Carga viral plasmática en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Medicina clínica*, 2007. 128(2), 49-51.
42. Gómez-Elias CL, Leyva-Macías LB. Alteraciones metabólicas en niños infectados por el virus de inmunodeficiencia humana secundarias a terapia antirretroviral altamente activa. *Revista Medica MD*. 2011;3(2):99-104.
43. Santos Corraliza, E., & Fuertes Martín, A. Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales: Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento. In *Anales de Medicina Interna* (Vol. 23, No. 7, pp. 338-344). Arán Ediciones, SL. 2006.

44. López P, Caicedo Y, Rubiano LC, Cortés CA, Valencia Á, Ramírez Ó, et al. Alteraciones metabólicas con terapia antirretroviral altamente efectiva en niños positivos para VIH, Cali, Colombia. *Infectio*. 2009;13(4):283-92.
45. Lainka, E., Oezbek, S., Falck, M., Ndagijimana, J., & Niehues, T. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics*, (2002).110(5).
46. Vacarezza Consani Mariela, Vázquez Pedrouzo Rodolfo, Savio Larriera Eduardo. Alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes infectados por VIH. *Rev. Méd. Urug.* [revista en la Internet]. 2003 Mayo [citado 2016 Mayo] ; 19(1): 45-52. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902003000100006&lng=es.
47. Stanley, H. Trastornos del metabolismo lipídico. *Manual de endocrinología y metabolismo*. 3ra ed. Madrid: MARBAN Libros, SL, 537-45.2003.
48. Villalobos D, Henríquez AB, García DP. Patrón de lípidos séricos en niños infectados por Virus de Inmunodeficiencia Humana. *Antropo*. 2013 (29):33-40.
49. Baza B., Sánchez J., Carrió D., Corral S. del, Quintana A., Neila A. et al . Dislipemias en pacientes infectados por VIH. *Rev Diagn Biol* [Internet]. 2001 Sep [citado 2016 Mayo] ; 50(3): 141-146. Disponible en: Http://scielo.Isciii.Es/scielo.Php?Script=sci_arttext&pid=s0034-79732001000300004&lng=e.
50. Panel de expertos del Colaborativo Español para la Infección VIH Pediátrica (CEVIHP). Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2012.